Medizinische Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DER MEMBRANPLASMASEPARATION

Erfahrung bei 32 Patienten mit immunologischen und nichtimmunologischen Erkrankungen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Waldemar Michael Tyka

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Medizinische Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof.Dr.med.W.Schneider

MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DER MEMBRANPLASMASEPARATION

Erfahrung bei 32 Patienten mit immunologischen und nichtimmunologischen Erkrankungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Waldemar Michael Tyka
1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof.Dr.Hopf

Referent
gez.: Prof.Dr.Grabensee

Korreferent
gez. Prof.Dr.Toyka

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	4
II. Plasmaseparation - eine neue Behandlungsmehtode	
1. Technische Durchführung	6
2. Derzeitige mögliche Indikationen	13
3. Eigenes Krankengut und Methodik	14
III. Plasmaseparation bei unterschiedlichen Erkrankungen	16
1. Nierenerkrankungen	
1.1 Idiopath.rapid progressive Glomerulonephr.	16
1.2 Diskussion	23
1.3 Goodpasture - Syndrom	24
1.4 Diskussion	25
1.5 Wegener'sche Granulomatose	27
1.6 Diskussion	31
1.7 Schoenlein-Henoch - Syndrom	31
1.8 Diskussion	32
1.9 Sonstige Erkrankungen mit Nierenbeteiligung	33
2. Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura	34
2.1 Diskussion	37
3. Neurologische Erkrankungen	
3.1 Myasthenia gravis	38
3.2 Diskussion	4o
3.3 Guillain-Barré - Syndrom	42
3.4 Diskussion	45
3.5 Dysproteinämische Myelom-Neuropathie	46
4. Thyreotoxische Krise	47
4.1 Diskussion	49
5. Hyperviskositätssyndrome - Diskussion	51
6. Intoxikationen - Diskussion	53
7. Sonstige Erkrankungen - Diskussion	57
IV. Komplikationen	58
1. Komplikationen und Nebenwirkungen-eigene Erfahrungen	59
2. Diskussion	65
V. Wirkungsmechanismen	67
VI. Derzeitige Indikationen zur Plasmaseparation	71
VII. Ausblick	73
VIII. Zusammenfassung	74
IX. Literaturverzeichnis	76

Abkürzungen

Anti-GBM-Ak	- Antiglomeruläre Basalmembran-Autoantikörper
Auto-Ak	- Auto-Antikörper
FFP	- Frisch gefrorenes Plasma
GBS	- Guilain-Barre-Syndrom
GPS	- Goodpasture-Syndrom
Ig	- Immunglobuline
IK	- Immunkomplexe
IRPGN	- Idiopathische rapid progressive Glomerulonephritis
LE	- Lupus erythematodes
MG	- Myasthenia gravis
PS	- Plasmaseparation
SHS	- Schoenlein-Henoch-Syndrom
TGB	- Thyroxin-bindendes Globulin
TTP	- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
VES	- Ventrikuläre Extrasystolen

Einleitung und Fragestellung

Eine uralte Idee, dem Patienten mit dem Blut die Erkrankung zu entziehen, fand über Jahrhunderte eine Verwirklichung in den Aderlässen. Diese Grundvorstellung, unterstützt von modernen wissenschaftlichen Erkenntnissen, kehrte wieder mit der Plasmaseparation zurück (derzeitige Synonyme: Plasmaaustausch, Plasmapherese).

Die Bezeichnung "Plasmapherese" wurde zum ersten Mal 1914 von Abel, Rowntree und Turner (2) zur Beschreibung eines Verfahrens benutzt, in dem sie wiederholt Blut entnahmen, das Plasma nach Sedimentation verwarfen und die Erythrozyten mit einer entsprechenden Elektrolytenlösung zurückgaben.

Erst in den letzten 1o bis 15 Jahren sind Zentrifugen entwickelt worden, mit deren Hilfe größere Plasmamengen separiert werden konnten. Zu dieser Zeit fand die Behandlungsmethode vorwiegend Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen man zum Ziel hatte, bestimmte Schadstoffe aus dem Blut zu entfernen (4,6, 118, 127).

1975 wurde zum ersten Mal Plasmapherese erfolgreich zur Behandlung des Goodpasture-Syndroms eingesetzt (79). Seither wurde dieses Behandlungsverfahren bei zahlreichen immunologischen Erkrankungen, zum Teil mit guten Ergebnissen erprobt. Neue Untersuchungen zeigten weitere Wirkungsmechanismen auf, die außerder Entfernung von Schadstoffen und immunologischen Faktoren auch die Aktivierung von eigenen Abwehrkräften (83) sowie Zufuhr mit dem Substitut von bestimmten Stoffen (s. Kapitel V) bewirkten.

Die weitere Entwicklung der Plasmapherese-Technik erlaubte seit 1976 (33) eine kontinuierliche Separation. Mit der Einführung der Membranplasmaseparatoren steht seit 1978 (51) eine Methode zur Verfügung, die eine schonende, kontinuierliche und nicht mehr so kostenaufwendige Durchführung der Plasmaseparation direkt am Bett des Patienten erlaubt.

Besonders das letztgenannte Verfahren hat zu einer explosiven Zunahme von Publikationen über den Einsatz der Plasmaseparation bei verschiedensten Erkrankungen geführt.

Frappierende Besserung in Einzelfällen einerseits, weniger wissenschaftlich gesicherte Ergebnisse andererseits haben Unsicherheit bei der Indikationsstellung zur Plasmaseparation erweckt.

Die vorliegende Studie dient der näheren Vorstellung dieser Behandlungsmethode und zeigt derzeitige Indikationen auf, basierend auf den neuesten Literaturangaben und eigenen Erfahrungen, die in der Zeit von Dezember

1979 bis Mai 1983 mit 19o Austausch-Behandlungen in der Medizinischen Klinik A - Universität Düsseldorf gemacht worden sind.

II. PLASMASEPARATION - eine neue Behandlungsmethode

1. Technische Durchführung

Zwei Separationsmethoden werden derzeit verwendet:
a) Plasmaentzug mittels Zellzentrifugen die sowohl diskontinuierlich als auch kontinuierlich arbeiten;

b) Membran-Plasmaseparation wo Zellen und Plasma mit Hilfe großporiger Membranen kontinuierlich voneinander getrennt werden.

Der Vergleich beider Methoden ist in Tabelle 1 zusammengefaßt (nach Sieberth 123)

Tabelle 1

Vergleich der Zentrifugen- und Membran-Plasmaseparation

	Zentrifuge	Membran-PS
Apparative Investition in DM	8oooo-1ooooo	25ooo,Hämofiltrationsgeräte können verwendet werden
Kosten des Einmalmaterials zur Behandlung	8o-2oo	6oo-8oo
Zellen in Plasma (Thrombozyten)	+	-
Proteingehalt im separiertem Plasma %	1oo	9o-1oo
Minimaler Blutfluß	3o	4o

Beide Methoden weisen eine ähnliche Effektivität auf, doch erst die Einführung der Membranplasmaseparatoren hat es ermöglicht am Bett des Patienten die Behandlung durchzuführen. Die technisch einfachere und nicht mehr so kostenspielige Membranplasmaseparation hat zur raschen Ausweitung dieser Behandlungsmethode geführt, so daß bereits 4o% der Dialysezentren in der Bundesrepublik Deutschland sie einsetzt (115).

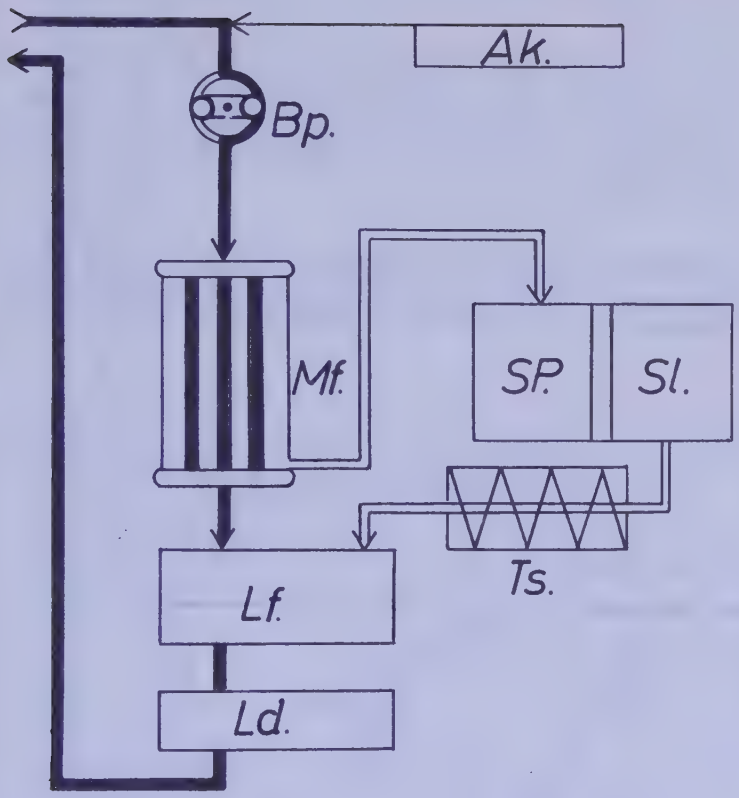
Die schematische Darstellung der Membranplasmaseparation zeigt Abbildung 1.

Bei der Verwendung von Membran-Plasmaseparatoren ist es notwendig, einen mindestens 8o ml/min. hohen Blutfluß herzustellen (58). Das erfolgt durch einen zentralen, veno-venösen oder arterio-venösen Zugang. Hier eignen sich auch die herkömmlichen Fisteln oder Shunts von der Dialysetechnik (Cimino-Shunt, Scribner-Shunt).

Die neuen Kappillarplasmaseparationsmodule (s.u.), die mit einer Filtrationsfläche von ca. o,2 m^2 arbeiten, können mit Blutflüssen von 4o ml/min. betrieben werden, so daß hier mit einem peripher-venösen Zugang gearbeitet werden kann (58).

Ähnlich wie bei der Hämodialyse wird auch bei der Plasmaseparation eine Antikoagulation durchgeführt. Die Patienten erhalten eine Initialdosis Heparin (3ooo-5ooo E i.v.) und anschließend eine kontinuierliche Gabe. Bei der Dosierung der Antikoagulantien muß man die aktuelle Gerinnungssituation des Patienten prüfen und zusätzliche Risiken berücksichtigen (z.B. Lungenblutung bei Goodpasture-Syndrom). Im Laufe der Plasmaseparation nimmt der Heparinverbrauch durch die Elimination von Gerinnungsfaktoren ab. Da auch das Heparin während der Separation wieder entfernt wird, sind die Blutgerinnungsstörungen während und nach der Behandlung sehr selten.

Abbildung 1.



Schematische Darstellung der Membranplasmaseparation

Bp. - Blutpumpe
Ak. - Antikoagulation
Mf. - Membranfilter
SP. - Separiertes Plasma
Sl. - Substitutionslösung
Ts. - Thermostat
Lf. - Luftfalle
Ld. - Luftdetektor

Prinzipiell ist der Einsatz von Citrat möglich, wird jedoch wegen der Möglichkeit der Citratüberladung nicht verwendet.

Die eigentliche Plasmaseparation erfolgt auf den Zellulose-Diacetat- oder Polypropylenmembran-Filtern. Das Blut fließt durch die Membrankapillaren von ca. 330 µm Durchmesser, deren Wände für Plasma, jedoch nicht für korpuskuläre Blutbestandteile durchgängig sind. Den Vergleich verschiedenen, auf dem Markt erhältlichen Filter zeigt Tabelle 2.

Im Gegensatz zu der Hämodialyse, wo die obere Ausschlußgrenze in vivo bei einem Molekulargewicht von max. 20000 bis 30000 D liegt, beträgt sie bei der Membran-Plasmaseparation ca. 3-4 Millionen D (Abb. 2 nach Sprenger 128).

Abbildung 2. Siebkoeffizienten einer Dialyse- ,der Nierenglomerulummembran und verschiedener Plasmaseparationsmembranen (aus Sprenger 128).

1. - Dialysemembran
2. - Nierenglomerulum-Membran
3. - Standardseparator
4. - Plasmaflux

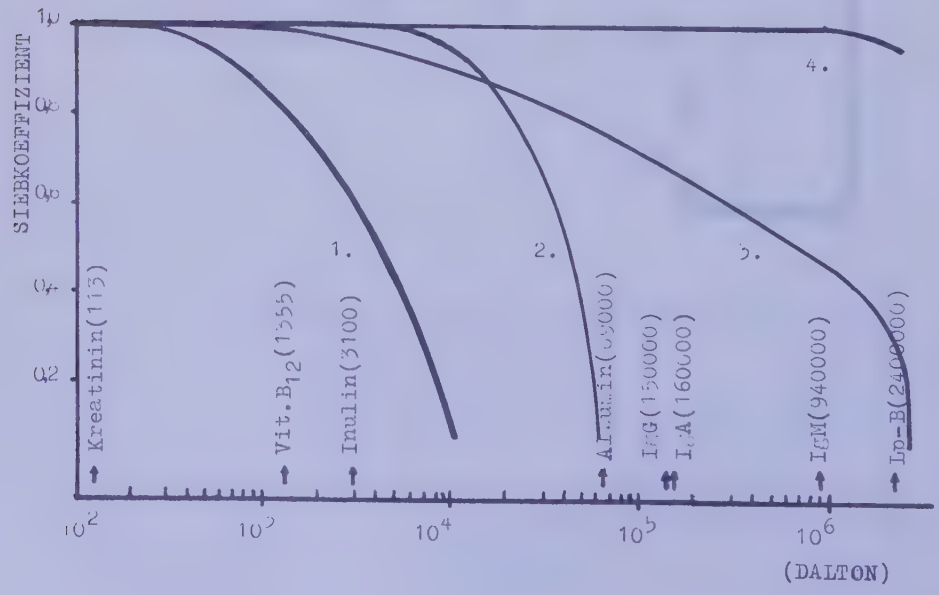


Tabelle 2. Z.Z. auf dem Markt erhältliche Membranfilter. Mit * sind von uns verwendete Filter versehen worden.

Hersteller d.Membran	Vertrieb durch F-ma	Handels-name	Membranmaterie	Ober-fläche (m^2)	Wand-stärke (µm)	Innen-durchm. (µm)	Maximale Porengr. (µm)	Eluierbares Surfactant
Asahi	Diamed	AP-06 M	Zellulose-Di-Azetat	0,65	160	370	0,2	nein
"	"	AP-05 H*		0,5	75	330	0,2	"
"	"	AP-03 H	"	0,3	75	330	0,2	"
"	"	AC-1260	"	1,2	105	360	-	"
"	"	AC-1760	"	1,7	80	220	-	"
"	"	AC-XK60	"	0,75	190	340	-	"
Bemberg	Fresenius	Plasmaflux	Polypropylen	0,5	150	330	0,5	ja
"	Gambro	Fiber PlasmaFilt.	"	0,38	150	330	0,5	"
"	Organon	Curesis	"	0,12	150	330	0,65	"
"	Travenol	CPS - 10	"	0,17	150	330	0,55	"
"	Dideco	Hemaplex BT 900	"	0,2	150	330	0,55	"
Toray	Asid-Bonz	Plasmax PS-05	Polymethyl-methaxylat	0,5	85	370	-	?
"	"	Plasmax PS-02	"	0,15	85	370	-	?
Kuraray	Salvia	Typ P	Polyvinylalkoh.	0,6	125	330	0,4	?

Dadurch werden also Immunglobuline (15oooo-9ooooo D) und Immunkomplexe (4ooooo-4oooooo D) erfaßt.
Die Membran-Plasmaseparation wird im allgemeinen mit einem Blutfluß von 1oo-2oo ml/min. entsprechend einem Plasmafiltrationsfluß von ca. 4o-8o ml/min bis zu einem Transmembrandruck von 1oo mm Hg durchgeführt (128). Die Bedingungen sind als optimal zu verstehen, d.h. es treten keine Hämolysezeichen auf, die Bildung von Sekundär-Membranen, als Ausdruck einer Protein und Membranmaterial Interaktion ist gering ausgeprägt und die Zeit der Behandlung bleibt möglichst kurz.

Eine Sekundärmembran aus Protein vermindert die Permeabilität der Filtrationsmembranen und führt zur Reduktion des Filtrationsflusses und der Siebkoeffizienten (vor allem höhermolekularen Proteine) im Verlauf der Plasmaseparation. Von diesem Nachteil sind in erster Linie nach Meinung mancher Autoren die kleinporigen Cellulose-Diacetat-Filter betroffen (116).

Der Plasmaaustausch erfolgt isovolumetrisch. Als Substitutionslösung wird die Ringerlösung mit 2,5% bis 5% Humanalbumin verwendet. Es soll in solch einer Konzentration eingesetzt werden, in der der koloidosmotische Druck (onkotischer Druck) des Patienten konstant erhalten bleibt (Kontrollen des onkotischen Druckes, ev. Albuminkonzentration im Serum). Man vermeidet dadurch Komplikationen im Sinne einer Hypervolämie bei zu großem onkotischen Druck, oder aber im Sinne des Lungenödems und Blutdruckabfalls bei zu niedrigen Werten. Nur bei stark erhöhtem onkotischen Druck, z.B. bei einem Hyperviskositätssyndrom, wird durch eine Reduktion des Sollwertes eine Normalisierung erreicht.

In manchen Fällen ist es notwendig, Frischplasma (Frisch gefrorenes Plasma - FFP) als Substitutionslösung zu benutzen. Hier stellt die Blutungsgefährdung, Goodpasture-Syndrom, kritische Verminderung von Gerinnungsfaktoren die Hauptindikation dar. Auch bei den Erkrankungen in denen die Zufuhr und nicht der Entzug von verschiedenen Plasmaproteinen für die Wirkung der Plasmaseparation-Behandlung verantwortlich ist, wird das FFP benutzt (s. Kapitel Wirkungsmechanismen). Es ist jedoch mit Nachteilen wie Virusinfektionen oder allergischen Reaktionen belastet. Bei Patienten mit manifester Infektion ist es erforderlich, Immunglobuline zu substituieren.

Man empfiehlt 3x pro Woche eine Austauschbehandlung von jeweils 2-5 l. Der klinische Erfolg scheint nicht geringer zu sein im Vergleich zu noch inensivere durchgeführten Plasmaseparationen, wobei vermutlich weniger Nebenwirkungen auftreten (58, eigene Erfahrung). Zu häufige

Plasmaseparationen sind mit größerem Risiko verbunden und zur massive Austausche wiederum sind auch aus rein logischen Gründen nicht mehr sinnvoll. Austausch von mehr als 2oo% des Plasmavolumens bringt eine Senkung der Plasmabestandteile nur noch um weniger % (s. Abb. 9).

Die Zahl der Behandlungen richtet sich ebenfalls nach dem Zustand des Patienten, Ansprechbarkeit der Therapie sowie eventuell auftretenden Komplikationen. Lockwood und Peters (98) beobachteten, daß bei Patienten mit Antibasalmembran-Gn die Auto-Ak aus dem Serum in der Patientengruppe, bei der man viele (über 13) Plasmaseparationen durchgeführt hat in wesentlich kürzerer Halbwertszeit verschwanden. Die Ergebnisse sind wahrscheinlich nicht auf andere Erkrankungen übertragbar. Es wurde eine dramatische Besserung bei Patienten mit MG noch während der ersten Plasmapherese beobachtet (eigene Erfahrungen).

2. Derzeitige mögliche Indikationen

Bei zahlreichen Erkrankungen unterschiedlicher Art, hat man die Plasmapheresebehandlung eingesetzt. Zum Teil liegen bereits mehrjährige Erfahrungen vor. Sie sind in Tab. 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

Klinische Einsatzmöglichkeiten der Plasmapherese

Nierenerkrankungen
- Glomerulonephritis
- Goodpasture-Syndrom
- Wegenersche Granulomatose
- Nierentransplantatabstoßung

Neurologische Erkrankungen
- Plyradiculopathie/Guillain-Barre-Syndrom
- Myasthenia gravis
- Multiple Sklerose

Hämatologische Erkrankungen
- Purpura Schönlein-Henoch
- Thrombotische thrombozytopenische Purpura
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Immunhämolytische Anämie
- Rh-Inkompatibilität
- Faktor VIII-Ak
- Purpura nach Transfusion
- Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Endokrinologische Erkrankungen
- Thyreotoxische Krise

Primär chronische Polyarthritis

Kollagenosen
- Lupus erythematodes visceralis
- Panarteriitis nodosa
- Dermatomyositis

Pemphigus vulgaris

Hyperviskositätssyndrome

Leberinsuffizienz

Metastasierende Malignome

Intoxikationen

3. Eigenes Krankengut und Methodik

Bei 32 Patienten, die bis Mai 1983 in der Medizinischen Klinik A - Universität Düsseldorf (Direktor Prof.Dr.W.-Schneider) behandelt waren, wurden insgesamt 19o Plasmaseparationen durchgeführt (Tab. 4). Die Behandlung erfolgte stets unter stationären Bedingungen mit der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Überwachtung und Therapie. Technisch wurde ein Membranplasmaseparator vom Typ Plasma-Flo AP-05H (F-ma Asahi Medical) und Dialysemaschine vom Typ Fresenius oder Gambro verwendet.

Zur Blutentnahme dienten venöse Zugänge (v.femoralis, v. subclavia) oder die wegen Hämodialyse angelegten Shunts (Cimino-Fistel, Buselmeier-Shunt). Nur selten mußte ein arterieller Zugang geschaffen werden (Tab. 5). Mit einem Plasmafiltrationsfluß von ca. 4o-8o ml/min. wurde ein Austausch von 3-5 l Plasma angestrebt. Als Substitut haben wir 3-5% Humanalbumin und/oder falls notwendig Frischplasma benutzt. Nur veeinzelt mußten wir Immunglobuline substituieren.

Die Substitution erfolgte iso- oder leicht hypervolämisch. Neben der Kontrollen der Albumin-Konzentration im Serum sind auch die Elektrolyte bilanziert und der Gerinnungsstatus sowie das Blutbild überprüft worden. Bei einzelnen Patienten haben wir im Durchschnitt 3-9 Einzelaustausche (min. 1, max. 19) im Abstand von meistens 2 Tagen durchgeführt.

Die Zahl der Behandlungen war vom Zustand des Patienten, von der Wirksamkeit der Therapie und deren Verträglichkeit bestimmt. Alle Patienten erhielten gleichzeitig Immunsuppresiva (Azathioprin 1oo-2oo mg, ev. Cyclophosphamid 1oo-3oo mg; Prednisolon-Initialdosis 1oo-1ooo mg).

Die Überwachung der Behandlung erfolgte aufgrund der klinischen und Laboruntersuchungen sowie der speziellen immunologischen Diagnostik entsprechend der Grunderkrankung.

Tabelle 4

190 Plasmaseparationen bei 32 Patienten. Eigene Erfahrungen von Dezember 1979 bis Mai 1983

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anzahl der PS	Deutliche Besserung
Idiopathische RPGN	6	60	4
Goodpasture-Syndr.	2	6	0
Wegner'sche Granul.	2	19	1
Schönlein-Henoch-S.	1	6	0
Myasthenia gravis	9	44	9
Akutes Guillain-Barré	3	11	0
Chron. Guillain-Barré	2	22	2
Dysprot.Neuropathie	1	6	0
TTP	1	10	1
Thyreotox.Krise	2	2	2
Intoxikationen	2	2	0
Hyperviskositäts-Syndr.	1	2	1

Tabelle 5

Blut-Zugänge während 190 durchgeführten Plasmaseparationen

PS-Zahl	Veno-venöser Zugang (Seldinger-Technik)	Arterio-venöser Zugang	Buselmeyer Shunt	Cimino Fistel
190	113	9	67	1

III. Plasmaseparation bei unterschiedlichen Ekrankungen

1. Nierenerkrankungen

1.1 Idiopathisch rapid-progressive Glomerulonephritis (IRPGN)

Die rapid-progressive Glomerulonephritis ist eine Erkrankung, die unbehandelt, rasch, innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt. Sie kann im Rahmen der Systmerkrankungen (symptomatische RPGN), oder idiopathisch auftreten. Die Einteilung der RPGN nach ätiologischen Gesichtspunkten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6

Einteilung der RPGN nach ätiologischen Gesichtspunkten (nach Brenner 25)

Idiopathische RPGN
- Typ I - Antibasalmembran-AK
- Typ II - IK Nephritis
- Typ III - Ungeklärte Pathogenese

Symptomatische RPGN:

1. Im Rahmen einer Systemerkrankung:
   - bei Lupus erythematodes disseminatus
   - Wegnersche Gronulomathose
   - Goodpasture-Syndrom
   - periarteriitis nodosa
   - immunvaskulitis Syndrome
   - essentielle Kryoglobulinämie

2. Nach einer Infektion:
   - postinfektiöse Glomerulonephritis
   - septische Endokarditis
   - andere Infektionen

Im Gegensatz zur akuten GN beginnt die RPGN schleichend. Im weiteren Verlauf kann sie jedoch der akuten GN ähneln. Die Diagnose beruht auf den klinischen Befunden (Hämaturie, Oligo-, Anurie, Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, Ödeme, Proteinurie) und auf der histologischen Untersuchung des Nierenpunktates.

Die Veränderungen werden meistens als "glomerulonephritis diffusa extracapillaris exudativa et proliferativa (mesangioproliferativa)" beschrieben. In seltenen Fällen wird eine intrakapilläre Entzündung beobachtet (25,57).

Typisch für die Erkrankung sind diffuse (über 5o%) Bildungen von Halbmonden, die durch die Wucherung der Kapselepithelien entstehen.

Eine immunhistologische Untersuchung des Punktates erlaubt zu unterscheiden zwischen den RPGN mit antiglomerulären Basalmembran-Autoantikörpern (Anti-GBM-AK), Immun-Komplex-Nephritis (IK-Nephritis) und solchen, bei denen keine immunologischen Vorgänge nachweisbar sind.

Die Prognose der idiopathischen RPGN ist als sehr schlecht zu bezeichnen. Bei unspezifischer Behandlung ohne Dialyse liegt die Überlebensrate unter 1o% und bei ummunsuppressiver Therapie bei 2o%(115,117). Die Prognose der symptomatischen RPGN hängt zum Teil von dem Verlauf der Systemerkrankung ab, und wird in entsprechenden Kapiteln beschrieben.

Zahlreiche Publikationen, vorwiegend kasuistiscer Art, berichten über durchaus positive Ergebnisse mittels Einsatz der PS bei idiopathischen RPGN. Eine Sammelstatistik aus der Literatur (2o,23,27,53,63,81,1o8,128) zeigt Tab. 7.

Tabelle 7

Beeinflussung der RPGN durch PS-Behandlung-Sammelstatistik aus der Literatur (2o,23,27,53,63,81,1o8,128)

Diagnose	Patienten-zahl	Nieren-funktion gebessert	Dialyse oder Transplanta-tion	gestorben
Idiopathische	45	26	19	0
RPGN	100%	58%	42%	0%

Wir haben bei 6 Patienten mit idiopathischen RPGN insgesamt 58 Plasmaseparationen durchgeführt. Die Diagnose wurde bei allen Patienten durch eine hsitopathologische Untersuchung des Nierenpunktates bestätigt (Prof. A.Bohle, Tübingen). In 4 Fällen sind IK im Nierenpunktat nachgewiesen worden. Antiglomeruläre Basalmembran-Auto-Antikörper konnten bei keinem der Pateinten festgestellt werden. 3 Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten der klinischen Symptome mit Plasmaseparation behandelt, die übrigen 3 Patienten sind erst nach 7-8 Wochen zu uns überwiesen worden. 4 Patienten waren bereits vor der Behandlung terminal niereninsuffizient und dialysebedürftig.

Bei allen Patienten wurde eine immunsuppressive Therapie mit Gyclophosphamid (oder Azathioprin), Prednisolon (oder Methyl-Prednisolon) in abfallender Dosierung und 6-15 Plasmaseparationen von 3-5 Liter pro Sitzung durchgeführt.

Bereits während der Therapie kam es zur Erholung der Nierenfunktion bei drei Patienten (GM. MK. BB.). Bei einem Patienten (VE) setzte die Diurese erst 2 Wochen nach der letzten Plasmaseparation (immunsuppressive Therapie wurde weitergeführt) wieder ein. Es kam schließlich zum Abfall der Kreatininwerte auf 2,9 mg/dl und Anstieg der Kreatinin-Clearance bis 3o ml/min. Bei

dem fünften Patienten (SP) wurde unter PS-Behandlung keine signifikante Besserung erzielt, jedoch führte die weitere immunsuppressive Therapie zum Abfall der Kreatininwerte. Nach 1o Monaten war der Patient Hämodialyse-frei. Die Kreatininwerte erreichten 3,o mg/dl. Dieser Zustand hält seit mehreren Monaten an.
Auch in den sechsten Fall wurde unter PS-Behandlung eine vorübergehende Besserung erreicht. Ein zweiter Schub der Erkrankung führte trotz erneuter PS sowie immunsuppressiver Stoß-Therapie (1g MethylPrednisolon, 2oo mg Azathioprin) zum Anstieg der harnpflichtigen Substanzen. Der Patient ist dialysepflichtig.

Die Zusammensetzung oben geschilderter Fälle zeigt

Tabelle 8.
Plasmaseparation (PS) bei idiopathischer RPGN - Eigene Erfahrungen

IRPGN / Patient	BB,41J	GM,20J	MK,55J	SP,67J	SH,23J	VE,33J
Histologie - RPGN	+	+	+	+	+	+
Immunkomplexe (IK)	-	-	+	+	+	+
Anti-GBM-Ak	-	-	-	-	-	-
Erste klinische Symptome bis PS-Behandl. (Wochen)	2	8	8	8	2	2
Hämoptoe	+	-	-	-	-	+
Term.Niereninsuffizienz vor der PS	-	+	-	+	+	+
PS+Immunsuppression	+	+	+	+	+	+
Zahl der PS	14	10	7	6	15	8
Deutliche Besseung während und unmittelbar nach der PS-Behandlung	+	+	+-	-	+	+
Langfristige Besserung(über Monate)	+	+	+-	+	-	+
Dialysepflichtig	-	-	-	-	+	-
Gestorben	-	-	-	-	-	-

Zwei Fälle (GM, SP) mit einem positiven und einem negativen Verlauf zeigen Abb. 3 und 4.

Bei zwei der genannten Patienten (BB, VE) haben wir eine massive Hämoptysen als Begleitkomplikation beobachtet, so daß ein Verdacht auf ein Goodpasture-Syndrom bestand. Der Zustand der beiden Patienten war so schlecht, daß beide wegen resp. Insuffizienz (pO_2 4o-5o mm Hg) anfänglich auf einer Intensiv-Station maschinell beatmet worden waren. Sofort eingeleitete Immunsuprression (Methyl-Prednisolon, Cyclophosphamid) und Plasmapherese haben rasche Besserung gebracht. Ein Patient brauchte bereits nach 3 und der andere nach 5 Plasmaseparationen nicht mehr beatmet werden. Die Blutgasanalyse sowie das klinische Bild haben sich so weit normalisiert, daß eine Verlegung auf eine normale Station erfolgen konnte.

Die histopathologische Untersuchung des Nierenpunktates hat die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt - keine Anti-Basalmembran-Antikörper sind festgestellt worden. Auch differentialdiagnostisch in Betracht kommende Goodpasture-Syndrom-ähnliche Erkranbkungen (13o) konnte somit ausgeschlossen werden. Nachdem keine klinisch faßbare Ursache der Hämoptysen gefunden wurde, mußte man bei dem zweiten Patienten bei dem IK festgestellt worden waren, eine Immunvaskulitis in der Lungen annehmen. Die Ursache bei dem ersten Patienten blieb unklar. Beide Patienten zählen zu der Gruppe in der die Behandlung bezüglich der RPGN von Erfolg gekrönt war.

Abbildung 3. Idiopathische RPGN unter Plasmaseparation und Immunsuppression mit einem positiven Verlauf.

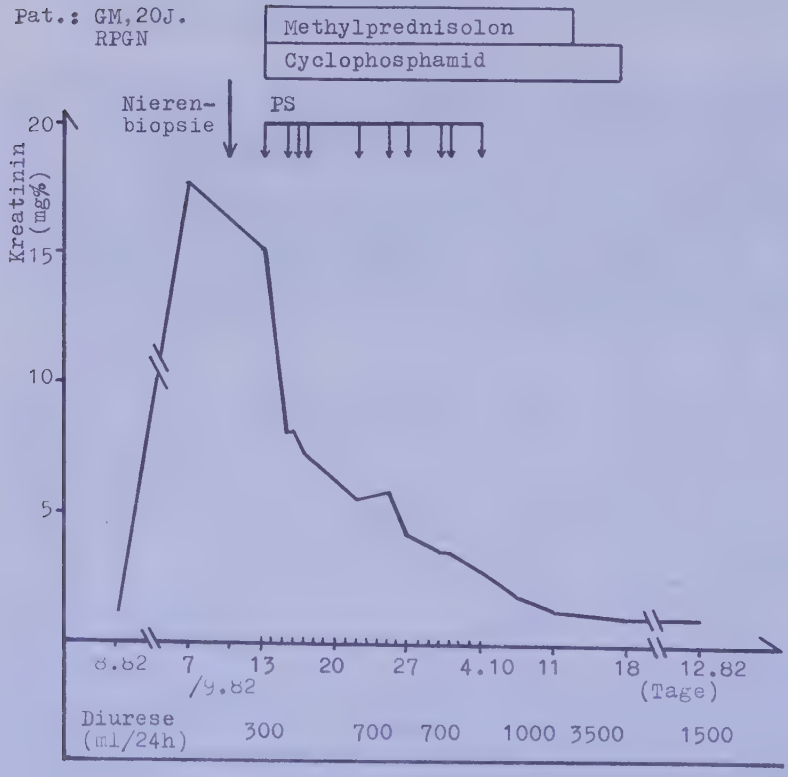
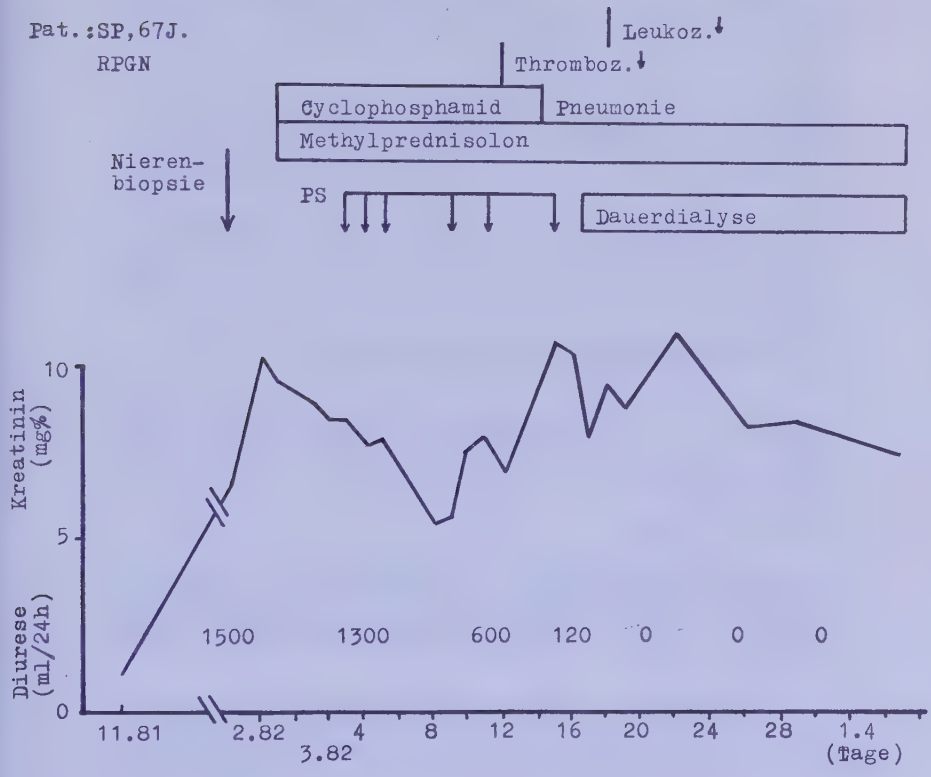


Abbildung 4. Idiopathische RPGN unter Plasmaseparation und Immunsuppression mit einem negativen Verlauf.



1.2 Diskussion

Die Einführung der immunsuppressiven Therapie mit gleichzeitiger Plasmaseparation hat die bis vor kurzem sehr schlechte Prognose der IRPGN entscheidend verbessert. Ein Überblick der Literaturergebnisse (124) ergab, daß die besten Resultate bei der durch Auto-AK induzierten RPGN erreicht worden sind. Auch bei den übrigen IRPGN ist es bei über 6o% der Patienten zu einer radikalen Verbesserung der Nierenfunktion gekommen. In vielen Fällen konnten bereits terminal-niereninsuffizienten Patienten von der Hämodialyse befreit werden.

In einer kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe Siebert et al. (124) (n=24) wurde jedoch nicht deutlich genug bestätigt, daß die Plasmaseparation der nur-immunsuppressiven Behandlung überlegen ist. Am 3o. Tag der Therapie (Kontroll-Stichtag) wurde zwar ein markanter Unterschied zum Vorteil der plasmaseparierten Gruppe notiert, jedoch nach 5 Monaten konnte keine deutliche Differenz mehr beobachtet werden. Die Komplikationsrate war in beiden Kontrollgruppen ähnlich.

Ein Vergleich der Plasmaseparation und einer immunsuppressiven Stoß-Therapie wurde zum Thema einer anderen kontrollierten Studie, die von Rifle et al. (1o8) durchgeführt worden war (n=14). Deutlich mehr Patienten der plasmaseparierten Gruppe konnte von der Dialysepflicht befreit werden. Auch hier waren beide Kontrollgruppen mit gleicher Komplikationsrate belastet.

Obwohl bei der kleinen Anzahl von Patienten beide Ergebnisse mit Vorbehalt betrchtet werden müßten, scheint die Zusammensetzung von Plasmaseparation und Immunosuppression die optimale Therapie bei der IRPGN zu sein.

Es fehlen weiterhin einheitliche Empfehlungen bezüglich der Durchführung der Behandlung. So ist noch nicht entscheiden ob der Zeitpunkt des Anfanges der PS, sowie die Zahl der Austausche einen direkten Einfluß auf die Ergebnisse haben.

1.3 Goodpasture-Syndrom

Beim Goodpasture-Syndrom handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch die Konstellation von rasch progredienter Glomerulonephritis und Hämoptysen gekennzeichnet ist. Primär rein klinisch gestellte Diagnosen wurden mit Hilfe von immunologischen Methoden durch den Nachweis von antiglomerulären Basalmembran-Autoantikörpern (Anti-GBM-Ak) untersützt. Die Antikörper lassen sich im Plasma, als zirkulierende Auto-Ak bestimmen oder/und in einem Nieren- bzw. Lungnpunktat als lineare Basalmembranfluoreszenz darstellen. Die Auto-Ak gehören zu der Klasse IgG. Es sind aber Fälle beschrieben worden, in denen Auto-Ak Klasse IgA zu der Symptomatikkonstellation Nephritis-Hämoptysen geführt haben (146). Auch Immunkomplexe können im Sinne einer Vaskulitis eine ähnliche Erkrankung hervorrufen (s. Seite 20).

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Es werden bevorzugt junge Männer betroffen. Die Krankheit ist durch rasch progredienten, oft in Schüben ablaufenden klinischen Verlauf gekenntzeichnet und führt unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten durch Hämorrhagien oder Urämie zum Tode (fast 100%) (14). Es wurden auch gutartig verlaufende Fälle beschrieben, die spontan zur Normalisierung der Nieren- und Lungenfunktion führten (130).

Durch therapeutische Versuche mit Immunsuppressiva, Hämodialyse und beidseitige Nephrektomie ist es gelungen, lediglich die Prognose quo ad vitam etwas zu verbessern (13 von 29 Patienten bei Teagne 134). Die überwiegende Zahl der Patienten blieb niereninsuffizient.

Das zum ersten Mal von Lockwood et al (79,80) 1975 angesetzte Therapiekonzept, das einen gleichzeitigen Einsatz der Plasmaseparation un Immunsuppression vorsieht, hat zur radikalen Verbesserung der Prognose geführt. Tabelle 9 zeigt eine Sammelstatistik aus den Publikationen 20, 55, 73, 82, 128.

Wir haben bei zwei Patienten (PH, HG), die wegen massiven Lungenblutungen und äußerst schlechten allgemeinen Zustandes bereits in Intensiv-Medizinischer Behandlung waren, versucht das Krankheitsbild günstig zu beeinflussen. Es wurden 3 Austausche pro Patienten von

je 3 l Plasma vorgenommen. Es konte keine eindeutige Besserung erzielt werden. Beide Patienten konnten nicht gerettet werden (s. Tab. Todesfälle). Nur bei einem Patient (PH) war die Diagnose Goodpasture-Syndrom vollständig mit histopathologischen Befunden abgesichert.

Tabelle 9

Plasmaseparation bei GPS. Sammelstatistik aus der Literatur (2o, 55, 73, 82, 128)

Diagnose	Patienten-zahl	Nieren und Lungenfunktion gebessert	Dialyse; Transplantation	Tod
Goodpasture-	56	29	13	14
Syndrom	1oo%	52%	23%	25%

1.4 Diskussion

Beim Goodpasture-Syndrom hat die Einführung von Plasmaseparation einen günstigen Einfluß insbesondere auf die Lungenhämorrhagien. Bereits nach wenigen PS ist es gelungen, bei 3o von 32 Patienten die Lungenblutungen zu stoppen (82). Auch die Überlebensrate hat sich entscheidend verbessert (vgl. Tab. 9). Die Nierenfunktion konnte jedoch nur bei ca. 5o% der Patienten erhalten bleiben. Es bestehen hier aber erhebliche Unterschiede zwischen Patientengruppen in denen die PS vor dem Ausfall der Nierenfunktion eingesetzt wurde und solchen, bei denen erst nach der Niereninsuffizienz die Therapie eingeleitet worden war. Peters et al. (98) haben bei 13 bereits anurischen Patienten nur in einem Fall eine Verbesserung der Nierenfunktion erreicht, während es bei weiteren 22 Patienten, deren Nieren noch eine Restfunktion hatten, in 16 Fällen zu einer Restitution der Nierenfunktion gekommen ist.

Angesichts der beschriebenen Daten erscheint die Kombination von Plasmapherese und Immunsuppression eine klare Indikation bei dem Goodpasture-Syndrom darzustellen, wobei noch einmal betont werden muß, daß für die Erhaltung der Nierenfunktion der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns von entscheidender Bedeutung ist. Die schlechten Ergebnisse bei den von uns behandelten Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den späten Anfang der Plasmaseparations-Therapie und bereits bestehender unreversiblen Veränderungen im Bereich der Nieren und Lungen zurückzuführen.

1.5 Wegenersche Granulomatose

Wegenersche Granulomatose ist eine seltene Krankheit aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die durch nekrotisierend-granulomatösen Prozesse in den oberen Luftwegen, nekrotisierende Glomerulonephritis und gerealisierte, herdförmige, nekrotisierende Vaskulitis, vor allem in der Lunge, gekennzeichnet ist (87). Histopathologisch findet man in dem Granulationsgewebe histiozytär-epitheloidzellige, vielkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ; ferner Plasmazellen, Lymphozyten, polymorphkernige und eosinophile Granulozyten (13).

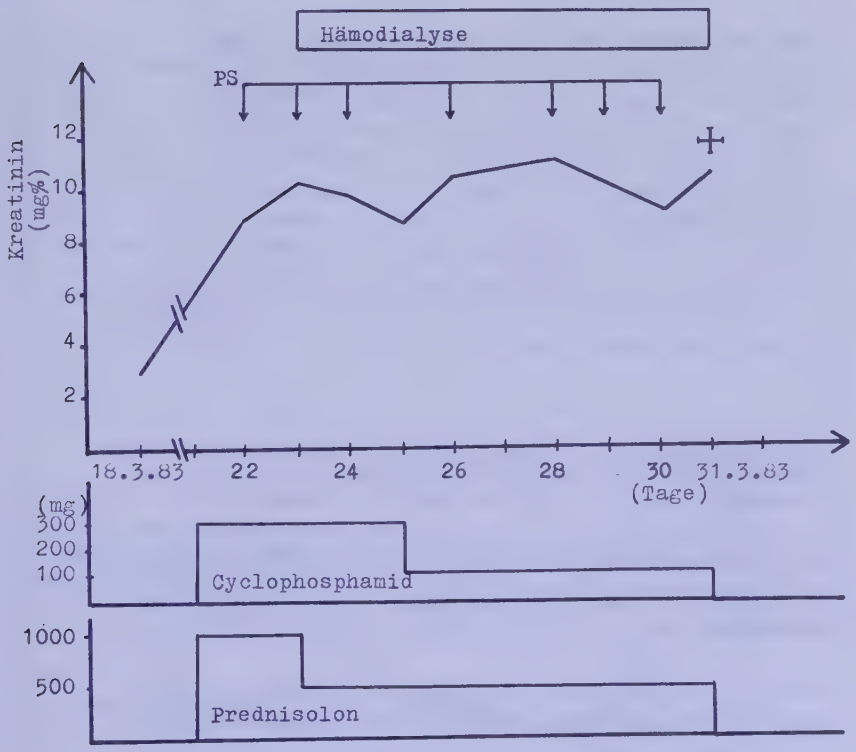
Die Ätiologie dieser Erkrankung ist völlig unbekannt. Die Diagnose wird auf Grund der klinischen, röntgenologischen und anatompathologischen Angaben gestellt.

Bei den meisten Patienten fängt die Erkrankung mit dem Bild einer chronischen, therapie-resistenten Rhinitis und Sinusitis an. Nach Monaten bis Jahren kommt es zum generalisierten Organbefall. Vor allem Lungen und Nieren sind befallen, aber auch Augn, Gelenke, Herz, Leber, Haut und das Nervensystem können mitbetroffen sein (13). Hämoptysen mit respiratorischer Insuffizienz und die Niereninsuffizienz führen zum letalen Ausgang. Die Patientn überlebten bei symptomatischer Behandlung, nach Diagnosestellung im Durchschnitt 4-7 Monate (147), bei Immunsuppression 28 Monate (13). Erst in den letzten Jahren wurden Mitteilungen veröffentlich, die über erfolgreiche Behandlung der Wegenerschen Granulomatose mit Plasmapherese und immunsuppressiver Therapie berichten (63, 115, 122, 128, 131).

Bei uns waren bis Frühjahr 1983 zwei Patienten mit der Wegener'schen Granulomatose behandelt worden. Bei einem Fall konnte trotz Immunsuppressiver-Stoß-Therapie (3oo mg Cyclophosphamid, 1ooo mg Prednisolon) und sechsmal wiederholter Plasmaseparation keine Besserung des von Anfang an sehr schlechten Zustandes erreicht werden. Der Patient starb, nachdem es zu fokalen Anfällen und VES gekommen war (Abb. 5).

Abbildung 5. Wegener'sche Granulomatose unter Plasmaseparation und Immunsuppression mit einem negativen Verlauf.

Pat.: HF, 47J.
Wegener'sche
Granulomatose



Bei dem zweiten Patienten ist es zu einer signifikanten Besserung gekommen mit fast vollständiger Normalisierung im Bereich der Niere.

Kasuistik

Ein 56 J. Kranker wurde am 5.7.1982 im reduzierten AZ und EZ aus einem auswärtigen Krankenhaus mit bereits histopathologisch gesicherter Diagnose Wegener'sche Granulomatose (Biopsie aus dem Nasen-Rachenraum links) zu uns verlegt. Zu der Vorgeschichte: 1956 eine Mastoidektomie rechts wegen einer chronischen Otitis media; 1960-1981 rezidivierende Infekte der oberen Luftwege; 1982 Mastoidektomie links wegen chronischer Otitis media; Gewichtsverlust von 20 kg in 3 Monaten vor der aufnahme; subjektiv zunehmende Schwäche, Kopfschmerzen, Schwerhörigkeit.

Die Untersuchung ergab eine Hautbeteiligung mit Ulcerationen im Bereich des Penisschaftes und linken Daumens, ulceröse Plaques und Schwellungen im Beeich der Uvula, Nase borkig belegt; Lungenbeteiligung mit ausgedehnten, bis 8 cm im Durchmesser großen, infiltrativen Arealen in allen Lungenabschnitten. Die Nierenbiopsie ergab "eine nekrotisierende Glomerulonephritis mit Halbmondbildung, die in den Formenkreis der rapid progressiven Glomerulonephritis gehört" (Prof. Bohle, Tübingen). Temperatur zu dieser Zeit 38,5°C. An Laborwerten waren besonders stark beschleunigte BSG (115/143 mm n.W.), Leukozyten von 15.000/ul, Hb 10 g%, Thrombozytose von 600.000/ul, Kreatinin 4,0 mg%, Kalium 5,2 mval/l auffallend. Die Kreatinin-Clearance betrug 21 ml/min. Blutgasanalyse: pH 7,4, pCO_2 32, pO_2 66 mm Hg, BE 3,0.

Wir haben den Patienten mit insgesamt 12 Plasmaseparationen in Begleitung mit einer immunsuppressiven Therapie (Prednison, Cyclophosphamid) behandelt, was zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbeildes geführt hat. Die Haut- und Schleimhautveränderungen sind deutlich kleiner geworden und bis auf kleine Restdefekte zurückgegangen. Die röntgenologischen Lungenveränderungen waren in der Größe und Dichte deutlich rückläufig. Das Kreatinin normalisierte sich weitgehend auf Werte um 1,5 bis 1,7 mg%.

Den Verlauf des Kreatininspiegels unter PS und Immunsuppression bei dem oben vorgestellten Paitenten zeigt Abb. 6.

Abbildung 6. Wegenersche Granulomatose unter Plasmaseparation und Immunsuppression mit einem positiven Verlauf.

1.6 Diskussion

Bedingt durch das seltene Vorkommen der Wegener'schen Granulomatose und ihre unbekannte Ätiologie, sind bis jetzt keine einheitlichen Therapieempfehlungen ausgearbeitet worden. Eine deutliche Verlängerung der Überlebensrate konnte durch die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten erreicht werden (13).

Basierend auf bisherigen Erfahrungen, hat die Plasmapherese in Kombination mit der Immunsuppression eindeutig die besten Resultate erbracht.

Hind et al. (63) gibt eine deutliche Besserung der Nierenfunktion bei 12 von 17 Patienten an, die mit histopathologisch gesicherter Diagnose der RPGN im Verlauf der Wegener'schen Granulomatose mit Plasmaseparation behandelt worden waren.

In vielen Fällen kommt es zu einer vollständigen und dauerhaften Erholung der Nierenfunktion, der röntgenologischen Veränderungen und Verbesserung des klinischen Zustandes.

Aufgrund dieser Erfahrungen und der äußerst ungünstigen Prognose bei einer unspezifischen Behandlung, sollte die Plasmaseparation unbedingt in das Therapiekonzept einbezogen werden.

1.7 Schoenlein-Henoch-Syndrom (SHS)

Auf dem Boden einer Immunkomplex-Vaskulitis (IgA-Typ) entwickelt sich das Schoenlein-Henoch-Syndrom, das sich vorwiegend durch hämorrhagische Kolitis, Purpura und Serositis manifestieren kann. In fast der Hälfte der Fälle sind die Nieren beteiligt (25).

Zur Auslösung dieses Syndroms tragen unterschiedliche Antigene bakterieller, alimenterer oder medikamentöser Genese bei.

Erwachsene erkranken viel seltener als Kinder, die Nierenkomplikationen sind jedoch meistens ernst (8). Es kann zu einem rapidverlaufenden Verfall der

Nierenstruktur kommen mit einem typischen histologischen Bild einer RPGN. Nur bei 2o% der erwachsenen Patienten, die eine akute Uremie mit histologischen Zeichen einer diffusen, extrakapillaren, proliferierenden Glomerulonephritis entwickeln, kommt es bei Steroidbehandlung zu einer Regeneration der Nierenfunktion (8).

Bei den bis jetzt vereinzelt erschienenen, kasuistischen Berichten über den Einsatz der PS bei RPGN im Verlauf des SHS konnte man bei 5 von 8 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion erreichten (2o,7o,123,128).

Wir haben versucht, bei einem patienten (GA 21 J.) mit histologisch gesicherter RPGN im Verlauf des SHS und bereits seit mehreren Monaten bestehender Niereninsuffizienz mittels Plasmaseparation und Immunsuppression das Krankheitsbild günstig zu beeinflussen. Es wurden 6 Plasmaaustausche von jeweils mehr als 5 l durchgeführt. Mit dieser Maßnahme konnte keine Besserung der Nierenfunktion erzielt werden. Der Patient blieb terminal niereninsuffizient und befindet sich in unserem Transplantationsprogramm.

1.8 Diskussion

Obwohl noch nicht alle Pathomechanismen in dem SHS geklärt sind, sprechen viele Beobachtungen für eine kausale Verknüpfung zwischen den zirkulierenden Immunkomplexen, die IgA beinhalten (IgA-IK), und der vaskulären und renalen Läsion (49, 69).

Die Möglichkeit, die zirkulierende IK aus dem Plasma mit Hilfe der Plasmapherese zu entfernen, hat zu dem Einsatz dieser Behandlungsmethode beim SHS geführt. Es liegen z.Z. nur vereinzelt gut dokumentierte Bericht über die erfolgreiche Therapie des SHS mittels PS vor.

Dennoch aufgrund von schlechten konservativen Therapiemöglichkeiten und der guten Erfahrungen mit der Plasmapherese bei IK-bedingter RPGN (83), ist es sehr empfehlenswert, die Plasmaseparation-Behandlung in die Thrapieüberlegungen des SHS einzubeziehen.

1.9 Sonstige Erkrankungen mit Nierenbeteiligung

Auch die RPGN im Verlauf des Lupus erythematodes visceralis kann mit der Plasmapherese in Kombination mit Immunosuppression gut behandelt werden (2o, 122, 136). Dagegen ergab eine kontrollierte Studie von Wei et al (144) bei der plasmaseparierten Gruppe, die jedoch nicht mit Immunsuprressiva behandelt worden ist, keine Besserung im klinischen Verlauf der Erkrankung.

Ebenfalls vielversprechend sind die Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion bei Periarteitis nodosa (63,136) und bei der essentiellen Kryoglobulinämie, wo neben der Nierenfunktion auch die periphere Zirkulation durch die Elimination von Kryoglobuline günstig beeinflußt werden konnte (35, 65).

Im Hinblick auf die schlechte Prognose ist es empfehlenswert, die PS bei der Behandlung des Hämolytisch-Urämischen Syndroms im Betracht zu ziehen, wenn auch die Wirkungsmechanismen noch nicht geklärt sind (9,11,75,92,143).

Unklarheit herrscht noch z.Z. in der Diskussion über die Wirksamkeit der PS bei der Nieentransplantat-Abstoßung (32,45,96).

Weitere Bestätigung erfordern sporadische Berichte über die Plasmaaustausch-Behandlung der Plasmozytomniere (67,78) und der bestimmter chronischer Glomerulonephritiden mit Nephrotischem Syndrom. (125)

2. Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)- Morbus Moschcowitz

Thrombotisch thrombozytopenische Purpura ist eine seltene Erkrankung, die unbehandelt mit einer äußerst schlechten Prognose belastet und klinisch durch hämolytische Anämie, thrombozytopenische Purpura und zentralbetonte neurologische Symptomatik gekennzeichnet ist. Weitere typische Symptome sind die Beteiligung von Nieren mit Hämaturie und Proteinurie, Fieber und seltener Myokardbeteiligung. Histopathologisch werden Veränderungen im Bereich der Präkapillaren und Arteriolen mit Einlagerung hyaliner Substanzen, sowie erythropoetische und megakaryozytäre Aktivierung des Knochenmarkes beobachtet.Die hämolytische Anämie ist Coombs-Test negativ.

Die Diagnose wird aufgrund des klinischen Befundes, Laboruntersuchungen und histopathologischen Befunden vor allem in der Milz, dem Knochenmark und Zahnfleisch-Gewebe gestellt (1o7).

Die Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung sind unbekannt. Es werden Funktionsstörungen im Bereich der Thrombozyten und Gefäßwand angenommen.

Die Therapie mit Steroiden, Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin, Splenektomie, Plasmainfusion und Blutaustauschtransfusion, in unterschiedlichen Kombinationen hat zu einer Überlebensrate von 46% der Patienten (n=275) geführt (1o7). Die besten Ergebnisse wurden durch Steroid-Therapie, Splenektomie und Blutaustauschtransfusionen erzielt. Aus diesem Anlaß wurde erstmals 1977 die Plasmaseparation bei TTP eingesetzt (3o).

Aufgrund der guten Erfahrungen mit Blutaustauschtransfusionen und Plasmainfusionen wird als Ersatz in der Regel Frischplasma verwendet. Die Plasmapherese in Kombination mit den Thrombozytenaggregationshemmern haben bei 87% der Patienten (n=4o) zum therapeutischen Erfolg geführt, während die alleinige Behandlung mit Aggregationshemmern nur bei ca. 45% der Patienten zu einer Remission führte (58).

Ridolfi und Bell (1o7) schlagen aufgrund der eigenen Erfahrungen und der Literaturangaben folgende Therapierichtlinien bei der TTP vor:

1. Bei Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf und frei von - oder leicht ausgeprägten neurologischen Symptomen - Steroiden (1oo-2oo mg/Tag Prednison oder Equivalent)

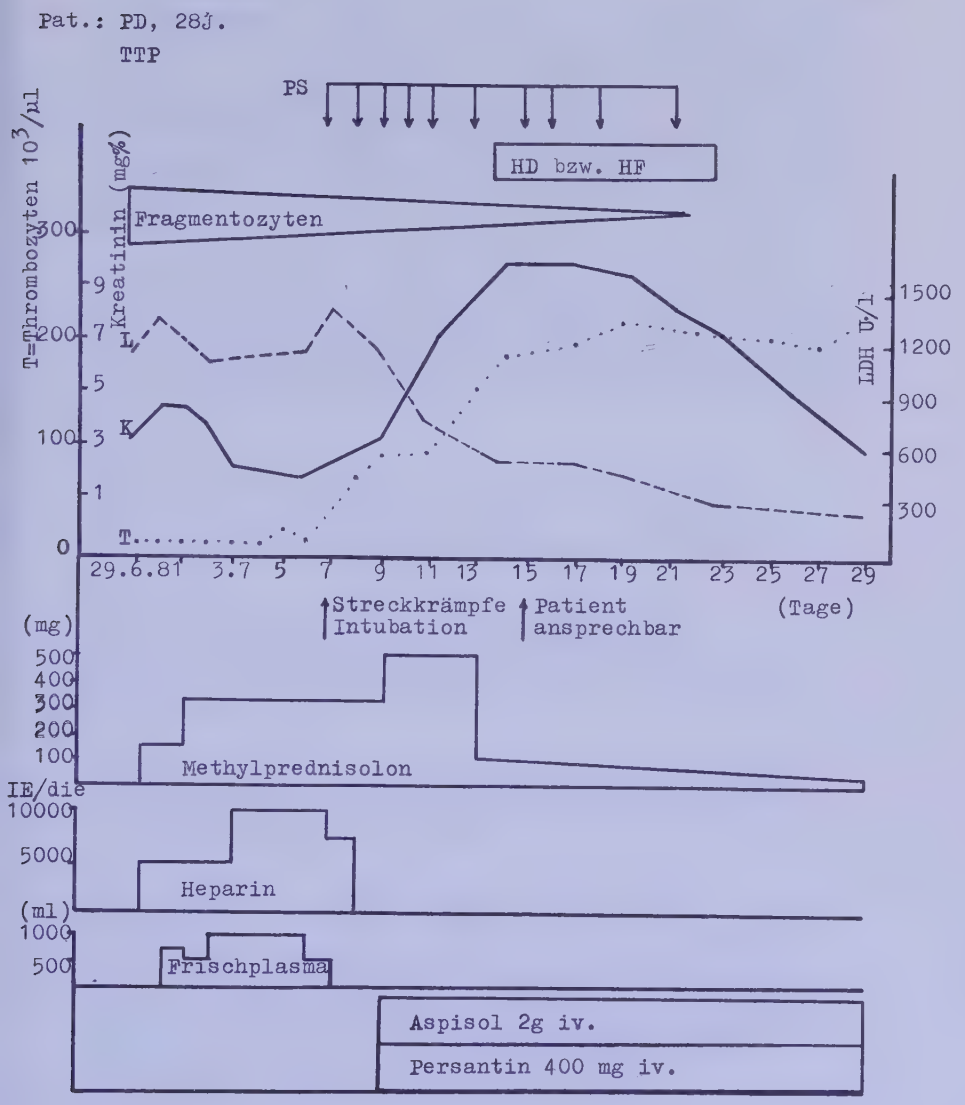
2. Stark ausgeprägte neurologische Symptomatik oder keine Ansprechbarkeit auf die Steroid-Therapie - zusätzlich Plasmapherese und Ersatz mit Frischplasma

3. Gute Ansprechbarkeit auf die Therapie wie unter 1. und 2. aber Rezidiv - zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer

4. Bei schlechten Ergebnissen - mit Therapie mit der Kombination von Steroiden, Plasmapherese und Aggregationshemmern soll die Splenektomie erwogen werden.

Wir haben einen Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura in unserer Klinik behandelt. Die anfängliche Therapie mit Steroiden, Heparin und Frischplasma konnte das Krankheitsbild nicht positiv beeinflussen. Es kam zur neurologischen Verschlechterung mit Streckkrämpfen und respiratorischen Insuffizienz. Die Plasmapherese in der Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern hat dann jedoch zur raschen Besserung des Krankheitsbildes geführt. Den Verlauf dieses Falles bis zu völliger Genesung zeigt Abb. 7.

Abbildung 7. TTP unter Plasmaseparation und immunsuppressiver Therapie bei 28 J. Patienten.



2.1 Diskussion

Während früher mehr als 9o% der Patienten mit TTP der Krankheit erlagen, hat sich die Prognose durch Therapie mit der Kombination von Steroiden, Plasmaseparation und Thrombozytenauggregationshemmern erheblich verbessert. Da auch relativ gute Ergebnisse durch die Austauschtransfusion oder Frischplasmagaben erzielt wurden (29,31), wird bei der Plasmapherese als Substitut grundsätzlich Frischplasma benutzt. Möglicherweise wird mit Frischplasma dem Patienten ein in der aktiven Krankheitsphase fehlender Faktor zugeführt, der für eine normale Funktion von Thrombozyten und Gefäßwand notwendig ist (58). Die Vermutung, daß es sich um Prostacycline handele, hat sich nicht bestätigt. Die Applikation von Prostacyclinen (PGI_2), Prostaglandinen und Epoprostenol muß als wirkungslos bezeichnet werden (1o7). In dem von uns behandelten Fall hat die Gabe von Frischplasma jedoch keinen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausgeübt. Erst die Plasmaseparation in der Kombination mit Steroiden und Aggregationshemmrn führte zur Genesung.

3. Neurologische Erkrankungen

2.1. Myastenia gravis (MG)

Die erworbene Myasthenia gravis ist eine neuromuskuläre Störung, die durch eine zunehmende Ermüdung der quergestreiften Muskulatur bei gleicher Reizintensität und unter fortdauernder Belastung gekennzeichnet ist. Die Erkrankung kann generalisiert auftreten oder nur bestimmte Muskelgruppen (z.B. äußere Augenmuskeln) vorrangig befallen. Eine Notfall-Situation kann entstehen bei der myasthenischen Krise wo die Atemmuskulatur in den Krankheitsprozeß miteinbezogen wird.

Dem Pathomechanismus dieser Erkrankung liegen Auto-Antikörper IgG gegen Acetylocholin-Rezeptor der Muskelendplatte zugrunde (42,76). Diese lassen sich im Serum bei über 95% der Patienten mit generalisieerter MG und 8o% der Patienten mit okulter MG in einem Immunopräzipitationstest nachweisen (14o).

Die Ursache der Immunisation ist immer noch nicht bekannt. In vielen Fällen scheint der Thymus eine Schlüsselfigut zu spielen. In über 1o% der Myastheniker können Thymome nachgewiesen werden und die Mehrzahl der Patienten weist eine Thymushyperplasie auf (1,77).

Die Behandlung umfaßt bei entsprechender Indikation neben der Thymektomie (28, 43) die Gabe von Cholinesterase-Hemmstoffen, sowie bei schwer en Verläufen dieser Auto-Immunerkrankung - Kortikosteroide und Immunsuppressiva (3, 86, 91, 1o5).

Im Jahre 1976 wurde zum erstenmal die Plasmaseparation zur Behandlung der Myasthenie gravis eingesetzt (99). Die sehr guten Ergebnisse konnten danach in vielen Publikationen bestätigt werden (12, 38, 95, 1o6, 113).

Bisher wurden bei uns 7 Patienten wegen einer myasthenischen Krise mit respiratorischer Insuffizienz plasmasepariert. Man hat insgesamt 17 Plasmapheresen durchgeführt (1-3 pro Patient). Alle Patienten (5 Frauen, 2 Männer) waren seit längerer Zeit wegen des schweren Krankheitsbildes, mit Cholinesterase-Hemmern (Pyridostigminbromid) und Immunsuppressiva (Azathioprin, Prednison) behandelt worden. Bei 2 Patienten ist eine Thymektomie in der Vorgeschite der Krankheit durchgeführt worden.

Der klinische Verlauf wurde anhand einer Überprüfung von folgenden Parametern kontrolliert: Vitalkapazität, horizontales Armvorhaltezeit, Kopfhaltezeit und Beinheben im Liegen, okuläre und bulbäre Muskelfunktion. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung eines klinischen Scores (16).

Tabelle 1o

Klinischer Score für die Auswertung der Muskelfunktionsstörungen bei MG (nach Besinger 16).

Klinischer Score	keine Symptome 0	leicht 1	mäßig 2	schwer 3
Arm-Vorhaltezeit AVZ (s)	180	75-180	10-75	10
Beinheben BH (s)	90	30-90	5-30	5
Kopf-Haltezeit KHZ (s)	90	30-90	5-30	5
Vitalkapazität(l) Frauen Männer	 3 4	 2,0-3 2,5-4	 1,2-2 1,5-2,5	 1,2 1,5
Bulbäre Symptomatik	Normal	ermüdend	Dysphagia	Sonde
Okuläre Symptomatik (Simpson-Test/s)	60	10-60	0-10	Spontane Diplopie /ptosis

Die Zusammenstellung oben geschilderter Patienten zeigt Tab. 11

MG / Patient	SL, 70J	WR, 36J	PR, 19J	VF, 66J	HG, 80J	SF, 67J	WA, 14J	SK, 38J	ZN, 15J
Auto-Ak gegen Ach-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chlinesterase-Hemmer	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azathioprin+Prednison	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Thymektomie vor der PS	-	-	+	-	-	+	-	-	+
Ateminsuffizienz	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zahl der PS	3	3	2	1	3	4	2	8	18
Klinische Besserung um mehr als 1,0 im Score	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schwere Komplikationen	-	-	-	-	+	-	-	-	-

3.2 Diskussion

Die Plasmaaustauschbehandlung kann zu einer raschen und ausgeprägten Verbesserung der Muskelfunktion führen. Unsere Erfahrungen bestätigen die zahlreichen Literaturangaben.

Die Behandlung wurde in der Regel sehr gut vertragen, bis auf einen Fall (HG 8o. J) in dem 1 Woche nach der letzten PS zu einer Lungenembolie gekommen ist, wahrscheinlich aus einem Thrombus in der Vena iliaca communis, der möglicherweise trotz Heparinisierung als Folge des für die Plasmaseparation-Behandlung eingebrachten und seit Tagen entferten Venenzugangs entstand.

Der besondere Vorteil dieser Behandlungsmethode liegt in ihrer ungewöhnlich raschen Wirksamkeit.

Häufig schon 6 bis 36 Stunden nach der Behandlung wurde eine wesentliche Besserung beobachtet. Bei einer Sammelstatistik zeigten 82% der Patienten (n=2o5) eine Besserung des Krankheitsbildes (58). Der positive Behandlungseffekt hält 2 bis 4 Wochen an, korelliert zeitlich mit der Titersenkung der Auto-Ak und läßt sich durch eine intensive immunsuppressive Begleittherapie mit Azathioprin und Prednison verlängern (1o6).

Dagegen führt eine chronisch-repetetive Plasmapherese-Behandlung (über Monate) bei medikamentös immunsupprimierten Ptienten nicht zu einer zusätzlichen Besserung der klinischen Situation, verglichen mit alleiniger Immunsuppression (58). Nur bei ca 4% (n=14o) der Patienten entwickelt sich ein Zustand, in dem der Einsatz der Plasmapherese sinnvoll erscheint (58).

Aus den oben genannten Gründen lassen sich folgende Indikationen für den Einsatz der Plasmapherese bei der Myasthenie gravis ableiten (139):

1. Myasthenische Krise, zur Vorbeugung der respiratorischen Insuffizienz,

2. Schwerer, generalisierter, medikamentenresistenter Verlauf zur Reduzierung der Krankheitsaktivität.

3. Als Vorbehandlung von operativen Eingriffen bei schwerkranken Myasthenikern.

Im Gegensatz zur erworbenen MG ist bei der angeborenen Form der Erkrankung kein Erfolg zu erwarten, was im Zusammenhang mit dem fehlenden Nachweis von Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern im Serum für einen angeborenen Rezeptordefekt an der neuromuskulären Endplatte spricht (94).

Im Hinblick auf die guten konservativen Therapieeffekte bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit MG, sowie möglicher Nebenwirkungen der Plasmaaustausche soll diese Behandlungsmethode den sehr schweren Verläufen vorbehalten bleiben.

Die Separation allein bringt nur eine vorübergehende Besserung. Erst durch die Kombination mit Immunsuprresiva (Azathioprin, Prednison) ist ein Rezidiv meist vermeidbar.

Ein Scheitern der Behandlung kann durch Auftreten von Komplikationen, ineffektiver Immunsuppression oder bei ausgeprägter Athrophie der Endplatte-Strukturen möglich sein (1o6).

3.3 Guillain-Barre-Syndrom (GBS)

Die meist mit progredienter Lähmung, seltener mit Reizerscheinungen und Schmerzen beginnende Polyradikuloneuritis (Syn. GBS) ist durch typische Liquorveränderungen mit Eiweißerhöhung ohne gleichzueitige Zellenvermehrung gekennzeichnet.

Die Erkrankung kann akut, chronisch oder chronisch-rezidivierend auftreten, meist symmetrisch mit überwiegend motorischen Ausfällen, proximal betont. Bei der aszendierenden Ausbreitung ist der Befall der Atemmuskulatur möglich (Landry-Typus), was eine Lebensgefährdung für den Patienten bedeuten kann. Die Gesamtprognose ist bei 8o bis 9o% der Patienten als gut zu bezeichnen.

Die Diagnose wird aufgrund der klinischen und Laborbefunde gestellt.

In der Therapie der akuten Form außer Überwachung und der allgemeinen Pflege, werden Prednison und ACTH eingesetzt. Die Erfolge bleiben jedoch umstritten (56, 66, 133). Auch der Einsatz von Azathioprin bringt keinen überzeugenden Erfolg (41).

Demgegenüber sind bei der chronischen Form Prednison und Azathioprin wirksam (36).

Aufgrund der mutmaßlichen immunologischen Vorgänge und nicht zufriedenstellenden anderen Therapiemöglichkeiten, hat man mehrfach versucht, bei der akuten Form (26, 88) und der chronischen Form (36, 47, 119, 138) den Krankheitsverlauf durch Plasmapherese zu beeinflussen.

Unsere Erfahrungen beziehen sich auf 3 Patienten mit akut- und 2 Patienten mit chronisch-verlaufendem GBS. Es wurden insgesamt 34 Plasmaaustausche durchgeführt. 3-11

pro Patient. Die Plasmaseparation war von einer immunsuppressiven Therapie begleitet. In drei Fällen ist es vor Beginn der Behandlung zur Landry-Symptomatik gekommen (Pat.: HH, BM, WD).

Die klinische Überwachung basierte auf dem nerulogischen Status, Arm-Vorhatlezeit-Messung und den elektroneurographischen Untersuchungen.

Bei der akuten Form konnte bei allen drei Patienten keine signifikante neurologische Besserung erzielt werden. Der erste Patiente (FK) zeigte nach 3 Plasmaseparationen eine leichte Besserung des klinischen Zustandes, jedoch verhinderte eine Staphylokokken-Sepsis das weitere Vorgehen. Bei dem zweiten Patienten, mit schwerer Landry'schen Paralyse sind 5 Plasmaseparationen in zweitägigen Abständen durchgeführt worden. Es wurde nur eine leichte Besserung erzielt. Zwei Tage nach der letzten Behandlung ist eine Bradykardie und später Asystolie aufgetreten. Trotz intensiver Maßnahmen kam es zum Exitus. Einer Obduktion wurde nicht zugestimmt. Bei dem dritten Patienten (WD), der auch mit respiratorischer Insuffizienz und zusätzlich mehreren Begleiterkrankungen zu uns verlegt wurde, sind 3 Plasmaseparationen gemaht worden. Es war ebenfalls eine leichte Bessrung der klinischen Parameter zu verzeichnen. Darüber hinaus kam es zu Spontanatmung. Eine massive Aspiration und Verschlechterung des allgemeinen Zustandes verhinderte die weitere Austausch-Behandlung. Der Patient starb 4 Wochen nach der letzten Behandlung an den Folgen der Aspirations-Pneumonie. Der Obduktion wurde ebenfalls nicht zugestimmt.

Viel bessere Ergebnisse wurde bei zwei Patienten mit der chronishen Form des GBS erzielt.

Bei dem ersten Patienten (SJ) wurden 11 Plasmaseparationen durchgeführt. Bereits die erste Serie von drei Austauschen hat, bei dem über 8 Wochen erfolglos immunsuppressiv behandeltem Fall, eine Remission gebracht. Deutliche Besserung wurde bereits 24 Std. nach der ersten PS beobachtet. Auch das Rezidiv der Symptomatik nach 5 Wochen konnte mit gutem Erfolg durch eine Serie von 3 PS behandelt werden. Nach weiteren 2 Serien der Plasmapherese ist es zur völligen Remission der Symptomatik gekommen mit Arm-Vorhaltezeit von über

6 min. und einer normalen Fähigkeit zum Gehen. Dieser Zustand hält unter Azathioprin-Therapie seit 3 Jahren an.

Ausführlich über diesen Fall siehe bei Toyka et al. (141).

In dem zweiten Fall (BM) wurden innerhalb von 2 Monaten, begleitet von einer immunsuppressiven Therapie, ebenfalls 11 Plasmaseparationen in 4 Serien gemacht. Paralell zu dieser Behandlung wurde eine stetig, langsam fortschreitende Bessereung der proximalen Muskelkraft beobachtt, die nach Erreichen eines Plateaus erst nach erneuter Plasmapherese wieder eintrat. Der zeitliche und kausale Zusammenhang war jedoch nicht so deutlich wie in dem ersten Fall des chronischen GBS. Ähnlich langsamer Verbesserungsverlauf wäre auch mit einer alleineigen kombinierten immunsuppressiven Therapie denkbar.

Die oben genannten Fälle sind in der Tab. 12 zusammengefaßt.

Tabelle 12

GBS-Patienten, die in der I. Med. Klinik der Universität Düsseldorf bis Mai 1983 mit PS behandelt waren.

GBS / Patient	FK,45J.	HH,53J.	WD,56J.	BM,15J.	SJ,17J.
Verlaufsform	akut	akut	akut	chron.	chron.
Landry-Typus	-	+	+	+	-
Immunsuppression	+	+	+	+	+
Zahl der PS	3	5	3	11	11
Sozwere Begleit-erkrankungen	-	-	+	-	-
Deutliche Besserung	-	-	-	+	++
Sepsis	+	-	-	-	-
Letaler Ausgang	-	+	+	-	-

3.4 Diskussion

In der Pathogenese des GBS wird z.Z. die Beteiligung von folgenden Faktoren diskutiert:

1. Auto-Antikörper, die insbesondere gegen Myelin gerichtet sind (34, 11o)

2. Komplementbindende Auto-Antikörper (89)

3. Autoimmunologische Reaktion des zellvermittelten Immunsystems (5)

4. Zirkulierende Immunkomplexe (58)

Während bei der subakuten Form eine zellvermittelte Autoimmunreaktion angenommen wird (5), sprechen neue tierexperimentelle Untersuchungen für eine Bedeutung von zirkulierenden Antikörpern beim chronischen GBS (142).

Durch vorzeitges Abbrechen der Plasmaseparation-Behandlung bei unseren Patienten mit der akuten form des GBS ist es schwer zu beurteilen, in wieweit diese Behandlungsmethode das Krankheitsbild beeinflussen kann. Aufgrund der kontrollierten Studie von Mc Khann (88) und der wahrscheinlich zellvermittelten Autoimmunreaktion in der Pathogenese muß angenommen werden, daß dieses Verfahren für den Patienten mit der akuten form des GBS ohne Nutzen ist.

Bei der Therapie der chronischen und chronisch-rezidivierenden Form des GBS dagegen sprechen bereits vorliegende neue Erfahrungn (36, 47, 119, 138) für eine hohe und wiederholbare Wirksamkeit der Plasmapherese in der Kombination mit Immunosuppression. Dies würde auch die Vermutung unterstützen, daß die Pathogenesen der akuten und chronischen Form des GBS unterscheidlich sind.

3.5 Dysproteinämische Myelom-Neuropathie

Bei über 1o% der Patienten mit monoklonalen Gammopathien kommt es zu einer langsam progredient verlaufenden, sensibel-motorischen Polyneuropathie (46). Die Inzidenz speziell für Myeloma multiplex wird mit 13% angegeben (145). Sehr selten kann die priphere Polyneuropathie als ein Prodromalzeichen des Myelom auftreten (71). In der Pathogenese werden folgende Mechanismen diskutiert (46):

1. Ischämie der Vasa nervosum durch Mikrozirkulationsstörungen

2. Lympho-plasmozelluläre Infiltration, vorwiegend perivaskulär

3. Amyloid-Ablagerungen perivaskulär sowie entlang des Perineuriums

4. Autoimmunologischer Prozeß

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf einen spezifischen, gegen Nervengewebe gerichteten Antikörpermechanismus hin (17, 142).

Aus diesen Überlegungen haben wir bei einem patienten mit momoklonalen Gammopathie versucht, die bestehende Polyneuropathie mit der Plasmaseparation-Behandlung günstig zu beeinflussen. Der Patient (ML 39 J.) wurde mit dem Verdacht auf Guillain-Barré-Syndrom bei IgG - Plasmozytom (Leichkettentyp Lambda) zu uns verlegt. Es sind 6 Austausche von je 4-5 Liter durchgeführt worden. Als Substitut wurde eine Albuminlösung verwendet. Zweimal mußte die Plasmapherese vorzeitig gegen Ende wegen massiv auftretender Hämolyse unterbrochen werden. Dreimal konnte nur niedriger Filtrationsfluß wegen einer erhöhten Koagulabilität erreicht werden. Ansonsten wurde die Therapie von dem Patienten gut vertragen. Die erwartete neurologische Besserung ließ sich jedoch nicht nachweisen. Einzelne positive Verläufe sind jedoch publiziert worden (18).

4. Thyreotoxische Krise

Thyreotoxische Krise ist eine lebensbedrohliche Exazerbation einer Hyperthyreose, deren Pthogenese noch weitgehend unklar ist. Man diskutiert ein akutes Versagen der zellulären Kompensationsmechanismen gegen einen Schilddrüsenhormonenexzeß.

Auslösende Faktoren sind eine hochdosierte Jodzufuhr (z.B. Röntgenkontrastmittel), operative Eingriffe, Infektionen, Traumen, eventuell auch emotionale Faktoren (64). Das klinische Bild ist durch Hypertonie, Unruhe und Koma, Herzrhythmusstörungen, Dehydratation und Pseudobulbärparalyse gekennzeichnet. Die Wirkung von Katecholaminen ist gesteigert und die Symptome der Nebennierenrinden-Insuffizienz können auftreten. Die Serumwerte der Schilddrüsenhormonen sind immer erhöht, aber nicht anders als bei der normalverlaufenden Hyperthyreose (24, 62, 64).

Die Stadieneinteilung der thyreotoxischen Krise zeigt Tab. 13.

Tabelle 13

Stadieneinteilung der thyreotoxischen Krise nach Herrmann (62)

Stadium I: Tachykardie meist > 15o/min., Herzrhythmusstörungen, Hyperthermie, Adynamie, Übelkeit und Brechreiz, Dehydratation, verstärkter Tremor; Unruhe, Dyskinesie, evtl. stark erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentration, evtl. Delta-Wellen im EEG.
Stadium II: Symptome des Stadiums I, zusätzlich Bewußtseinstörungen. Stupor, Somnolenz, psychotische Zeichen, örtliche und zeitliche Desorientiertheit.
Stadium III: Symptome des Stadiums I, zusätzlich Koma.
Cave: Pseudobulbärparalyse im Stadium Ib und II b Aspirationsgefahr.
Stadium I, II oder III: a = Patient < 5o Jahre b = Patient > 5o Jahre

Die Therapie beinhaltet die vollständige Blockade der Schilddrüse, den Ausgleich von Elektrolyten und Volumen, Kortikosteroiden, Sympatholytika, die Bekämpfund der Hyperthermie und ggf. Behandlung von Infektionen. Trotzdem beträgt die Letalität bei der thyreotoxischen Krise ca. 5o% (64). Die Blockade der Schilddrüsenhormon-Neusynthese kann durch die biologische Halbwertzeit der extrathyreoidalen Hormone von mehreren Tagen keinen akuten Einfluß auf das klinische Bild ausüben.

Durch den Einsatz der Plasmapherese konnte man relevante Mengen der im Überschuß vorhandenen und stark an Proteine gebundenen (Thyroxin-bindendes Globulin = TBG) Schilddrüsenhormone aus dem Organismus entfernen und paralell eine schnelle klinische Bessrung der Patienten beobachten (24, 64, 1o9).

Vereinzelt wurde auch über eine günstige Beeinflussung des fulminant verlaufenden endokrinen Ophthalmopathie berichtet (37, 5o). Dagegen ist bei subakuter und chronischer endokriner Ophtalmopathie eine Plasmapherese-Behandlung für den Patienten ohne Nutzen (64).

Wir haben zwei Patienten in einer thyreotoxischen Krise mit Plasmaseparation behandelt. In beiden Fällen kam es zu diesem Zustand nach Jod-Kontamination wegen einer Kontrastuntersuchung bei nicht bekannter Hyperthyreose. Sofort nach der Diagnosestellung wurde neben der intensiven Therapie eine Schilddrüsenblockade mit Thiamazol, Litium in Kombination mit ß-Rezeptorblicker und Steroiden eingesetzt. Weiterer Anstieg der Schilddrüsenhormone und Verschlechterung des klinischen Zustandes bis zu Präkoma (Stadium II) gaben Anlaß zur Plasmaseparation. Nach dieser Maßnahme kam es zu einem Abfall der Schilddrüsenhormone im Serum (Gesamtwerte)und einer langsamen Erholung aus diesem lebensbedrohlichen Zustand. In beiden Fällen wurde eine 3% Humanalbuminlösung als Substitut verwendet. Leider war der Verlauf des freien Anteils an Tyroxin und Trijodthyronin, sowie der T_4/TGB Quotient während der PS nicht gemessen worden.

Bei einem Patienten kam es eine Woche nach der PS zu einer Aspirationspneumonie, was im Zusammenhang mit der seit Jahren bestehenden Asthmabronchiale zu einer schnellen Verschlechterung führte. Vier Wochen später nachdem es zu einer ileo-femoralen Venenthrombose gekommen ist, verstarb der Patient trotz Heparinisierung, mit der hohen Wahrscheinlichkeit an rezidivierenden Lungenembolien. Eine Obduktion wurde auf Wunsch der Angehörigen nicht durchgeführt.

4.1. Diskussion

Die direkte Wirkung der Plasmaseparation bei der thyreotoxischen Krise beruht sicherlich nicht auf der Entfernung der Hormone. Man konnte zwar beträchtliche Mengen der Hormone entfernen, aber bereits innerhalb von Stunden haben sich die Hormonserumwerte wieder der Ausgangsposition genähert. Bei Substitution mit Frischplasma konnte sogar kein Abfall des Serumspiegels nachgewiesen werden (24, 64). Hierfür ist die schnelle Rückverteilung der Schilddrüsenhormone aus den Geweben in die Blutbahn verantwortlich, was bereits tierexperimentell nachgewiesen werden konnte (149).

Es ist auch leicht zu verstehen, wenn man bedenkt, daß bei Schilddrüsen-Gesunden die Gesamtmengen des extrathyreoidalen T_4 etwa 9oo µg im Verteilungsraum von ca 12 l, und des T_3 etwa 4o µg im Verteilungsraum von ca. 3o l betragen, und daß die Werte in der Hyperthyreose um das Mehrfache steigen. Aus diesen Gründen sind nur 25% des gesamten T_4 und weniger als 1o% des T_3 im Plasma der Plasmapherese zugänglich (1oo,1o4).

Man hat jedoch paralell zu der klinischen Besserung nach der Plasmaseparation einen Abfall des biologisch aktiven, nicht an Proteine gebundenen Anteils der Hormone beobachtet (24, 1o9). Aus diesem Grund wird angenommen, daß das entscheidende Prinzip in der Behandlung der thyreotoxischen Krise mit Plasmaaustausch auf der Zufuhr von freien Bindungskapazitäten beruht, die den biologisch aktiven Anteil der Schilddrüsenhormone aus den Erfolgsorten entziehen. Es würde auch erklären, warum bei der Substitution mit Frischplasma keine nennenswerten Unterschiede der Hormonserumwerte vor und nach der Plasmaseparation, gleichzeitig jedoch bessere Ergebnisse im klinischen

Verlauf verzeichnet wurden. Frischplasma (auch FFP) besitzt durch TBG viel höhere Affinität zu Schilddrüsenhormonen als die Humanalbuminlösung (64). Der Entzug der Schilddrüsenhormone aus den Geweben kann noch vor dem Plasmaaustausch beschleunigt werden durch eine Infusion der freien bindungskapazitäten im Sinne der Thyreopexin- oder Präalbumin-Fraktion (74).

Es liegt zwar noch keine kontrollierte Studie über die Plasmaaustausch-Behandlung bei der thyreotoxischen Krise vor. In Bezug auf die akute, lebensbedrohliche Situation ist die Voraussetzung für die Indikationsstellung dieser Behandlungsmethode, vor allem beim schlechten Ansprechen auf die konservative Therapie, sicherlich gegeben.

Der Einsatz der Plasmaseparation bei fulminant verlaufenden endokrinen Ophthalmopathie ist wahrscheinlich empfehlenswert. Die Ergebnisse müssen aber weiter abgesichert werden.

5. Hyperviskositäts-Syndrom

Als Viskosität einer Flüssigkeit versteht man einen Reibungskoeffizient, der bei laminarer Strömung durch unterschiedliche Geschwindigkeit von einzelnen Flüssigkeitsschichten entsteht. Die Viskosität im Blut hängt in erster Linie von der Menge der Blutkörperchen (Hämatokrit) und deren Verformbarkeit, Proteingehalt des Serums und auch von der Strömungsgeschwindigkeit ab (48). Im Verlauf mehrerer Krankheiten kann es zu einer Erhöhung der Blutviskosität kommen s. Tab. 14.

Tabelle 14

Erkrankungen bei denen es zu einer Erhöhung der Blutviskosität kommen kann (nach Kamanabroo 68).

A) durch Blutkörperchen bedingt
   1. vermehrte Zellzahl
      a) Polycythaemia vera
      b) Polyglobulie
      c) Leukämien

   2. verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten
      a) Sichelzellanämie
      b) Makrozytose
      c) Sphärozytose

B) durch Serumprotein bedingt

   1. Paraproteinämien
      a) Makroglobulinämie Waldenström
      b) Plasmocytome
      c) Kryoglobulinämien

   2. Hypercholesterinämie
      a) Homozygote familiäre
      b) Heterozygote gamiliäre

Die Erhöhung der Blutviskosität führt durch eine Agglutination der Erythrozyten in der Endstrombahn und Senkung der relativen O_2-Transportkapazität zu peripheren Durchblutungsstörungen.

Klinisch stehen ophthalmologische und neurologische Symptome im Vordergrund. Es kann auch zur hämorrhagischen Diathese kommen (1o1, 148).

Während die relative Viskosität (bezogen auf Wasser=1) des Serums, gemessen mit einem Oswald-Viskosimeter, 1,4-1,8 beträgt, sind auch Patienten mit Werten 2-4 im allgemeinen symptomfrei (68). Erst bei einer rel. Viskosität von 8-1o sind die meisten Patienten von der Hyperviskositätssymptomatik belastet.

Die in Tab. 14 vorgeführten Krankheiten werden unterschiedlich häufig von dem Hyperviskositätssyndrom begleitet. Bei 72% der Kranken mit Makroglobulinämie Waldenström (n=25) (44) und nur 4,2% der IgG-Plasmozytom-Patienten (n=238) (1o1) waren die Symptome des Hyperviskositäts-Syndroms wahrzunehmen.

Die Therapie des Hyperviskositäts-Syndroms, das durch exzessive Vermehrung oder durch die Beeinträchtigung der Verformbarkeit der Blutkörperchen verursacht wird, wird mit Citapherese bzw. einer normovolämischen Hämodilution durchgeführt (68). Bei der Erkrankung, die mit der Erhöhung der Plasmaproteine, vor allem Globuline (IgM, IgG, Kryoglobuline, Lipoproteine) einhergeht, ist die Plasmaseparation dagegen die Behandlung der Wahl (68) und führt zur Linderung oder vollständiger Rückbildung der Hyperviskositäts-Symptomatik (72,112).

Der Wirkungsmechanismus der Plasmapherese beruht in diesem Falle auf der Entfernung der pathologischen oder pathologischvermehrten Globuline. So wie die Hämodilution wirkt auch die Plasmaseparation im Sinne einer symptomatischen Therapie und hat keinen direkten Einfluß auf die Primärerkrankung, die zu dem Hyperviskositäts-Syndrom geführt hat.

Wir haben bei einem Patienten im Verlauf des Hyperviskositäts-Syndroms bei Plasmozytom mit Kappaparaproteinämie erfolgreich die Plasmaseparations-Behandlung eingesetzt. Wegen einer in kurzer Zeit rasch zunehmenden Hyperviskositäts-Symptomatik wurden zwei Austausche von 4,2 und 4,o 1 zur Senkung des Gesamteiweißes durchgeführt. Dadurch war eine Senkung des Serumeiweißes von 14 g% auf 6,45 g%, gamma-Globuline von 9,76 g% auf 3,17 g% und Kappaparaproteine von 13.1oo mg% auf 5,736 mg% erreicht worden. Anschließend folgte die zytostatische Behandlung der Grunderkrankung.

6. Intoxikationen - Diskussion

Bei Vergiftungen und Intoxikationen ist die Giftelimination aus dem Organismus des Patienten von entscheidender Bedeutung für die klinische Prognose.

Neben den intensiven Maßnahmen wie Magenspülung, Ausgleich des Säure-Basen- und Elektrolyten-Status sowie forcierter Diurese, haben sich in der Behandlung bei bestimmten, schweren Formen von Intoxikationen auch Hämodialyse, Hämoperfusion und Plasmaseparation bewährt.

Während die ersten zwei Methoden bei Giften von hoher Plasmaproteinbindung oder hoher Molekülgröße nur einen geringen Entgiftungseffekt zeigen, stellt die Plasmaseparation in diesen Fällen die Methode der Wahl dar.

Die Behandlungsmethode wurde bereits bei verschiedenen Vergiftungen erfolgreich eingesetzt.

Ein typisches Beispiel zeigt die Digitoxin-Intoxikation. Dieser Digitalisglykosid ist im Plasma in ca. 98% an die Plasmaproteine gebunden (97). Dessen Folge ist die sehr niedrige renale Digitoxin-Clearance von etwa 1-2 ml/min. (54). Durch Plasmaaustausch-Behandlung konnte man die Clearance-Werte um das 1o bis 3o-fache erhöhen (54,97). Es steht heute kein anderes Verfahren zur Verfügung mit dem man selbst annähernd hohe Ausscheidungswerte erreichen kann.

Dagegen konnte man keine positiven Ergebnisse bei der Digoxin-Intoxikation erreichen. Andere Pharmakokinetik des Digoxins mit nur mäßiggradiger Proteinbindung (2o bis 3o%), hohen renal Clearance-Werten (11o ml/min.) und um über das zehnfache größerem Verteilungsvolumen als bei Digitoxin, erlauben keine Eliminierung dieser Substanz mit der Plasmapherese (52,54).

Bei L-Thyroxin-Intoxikation lassen sich mit dem Plasmaaustausch beträchtliche Mengen der Schilddrüsenhormone eliminieren, was zu einem Abfall der Serumwerte führen kann (126). Die klinische Symptomatik koreliert jedoch nicht direkt mit dem Hormonspiegel, sondern vielmehr mit dem Anteil an freien, nicht an Plasmaproteine gebundenen Schilddrüsenhormonen. Der kurative Effekt beruht wahrscheinlich auf der Zufuhr von freien Bindungskapazitäten (Plasmaproteine vor allem thyroxin-bindende Globulin), die zu einem Entzug der

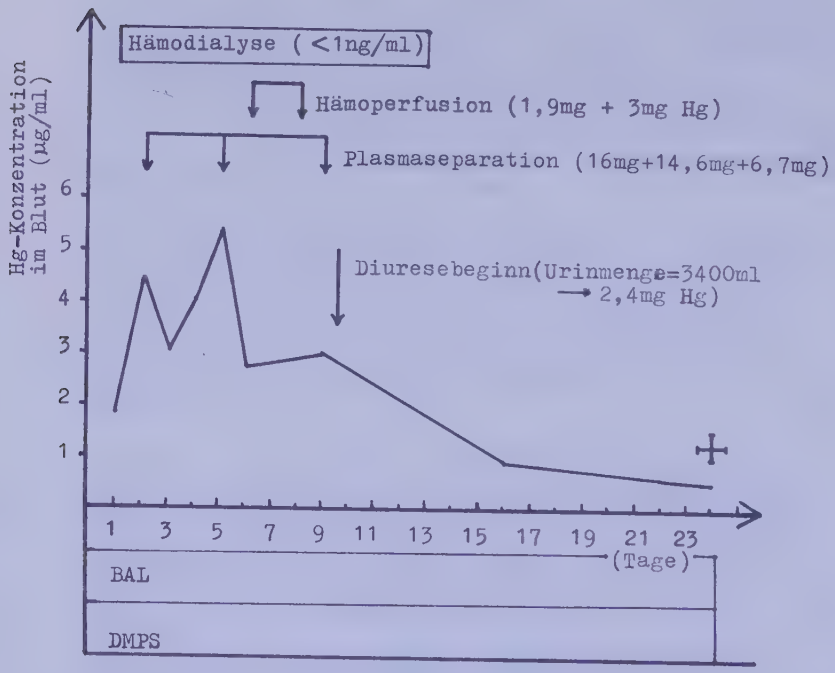
Hormone aus den Erfolgsorganen führt. Deswegen soll nach jetzigen Erkenntnissen als Substitut das Frischplasma bzw. FFP verwendet werden (s. Kapitel über die thyreotoxische Krise).

Die Plasmaseparation muß heute als Mittel der Wahl auch in der Behandlung von schwerer Quecksilber-Vergiftung angesehen werden. Bei dem in unserer Klinik behandelten Patienten (ausführlich in Hein et al. 61) konnte die Eliminationskinetik von Hämodialyse, Hämoperfusion und Plasmaseparation verglichen werden. Wegen der hohen und starken Proteinbindung des Quecksilbers hat sich nur die Plasmaaustausch-Behandlung als wirkungsvoll erwiesen. Es gelang, die Quecksilberkonzentration im Blut zu senken und in kurzer Zeit relevante Mengen von Quecksilber zu eliminieren (Abb. 8). Der Patient verstarb leider 3 Wochen nach der Giftaufnahme an respiratorischer Insuffizienz.

Abb. 8

Verlauf der Quecksilberkonzentrationen im Blut unter verschiedenen Eliminationsverfahren

Pat.: GR,19J.
Quecksilberdampfintoxikation



Nicht seltene Vergiftungen mit Pilzen, vor allem aus der Art der Amanita, lassen sich wahrscheinlich gut mit dem Plasmaaustausch behandeln. Mercuriali et al (9o) berichtet über einen erfolgreichen Einsatz der Plasmapherese bei 15 von 17 Patienten mit schweren Pilzvergiftungen. Die Ergebnisse sind vielversprechend, wenn man bedenkt, daß die Mortalitätsrate bei schweren Pilzvergiftungen, die konservativ behandelt waren, bei ca. 8o% liegt (9o).

Wir haben bei einem Patienten mit einer Vergiftung nach Pilzgenuß (Kahler Krempling) drei PS von je 3,5 l durchgeführt. Diese Maßnahme hat jedoch zu keiner Verbesserung des Krankheitsbildes, sowohl bezüglich der akuten Niereninsuffizienz als auch der Leberfunktionsstörung, geführt.

Bei der endogenen Intoxikation des Coma hepaticum gelang es, durch einen Plasmaaustausch in manchen Fällen eine Besserung des klinischen Zustandes zu erreichen. Die Behandlungserfolge sind jedoch bezüglich der Überlebensrate unbefriedigend (84). Immer noch sind die Toxine des Lberkomas nicht sicher identifiziert. Ferner muß beim Ausfall der Leberfunktion außer deren Entgiftungsfunktion auch die Syntheseleistung ergänzt werden, was z.Z. nur teilweise möglich ist (52). Bewährt hat sich die Plasmaseparations-Therapie neben der Plasmaperfusion zur symptomatischen Behandlung der primären biliaren Zirrhose (84).

Vereinzelt wurde über die guten Effekte der PS bei der Paraquat- (4o) oder Natriumchlorat-Intoxikation (39) berichtet.

7. Sonstige Erkrankungen - Diskussion

Bei zahlreichen weiteren Erkrankungen wurde die Plasmaseparation eingesetzt.
Bei primär chronischer Polyarthritis wird empfohlen, diese Behandlungsmethode bei solchen Fällen einzusetzen, in denen es trotz der konservativen, medikamentösen Therapie zu einer weiteren Progredienz gekommen ist, sowie bei akuten Schüben dieser Erkrankung (Übersicht bei Gurland 58).

Auch bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura soll die Plasmapherese den fulminanten Verläufenund als Notfalltherapie bei chronischen Fällen vorbehalten bleiben (58).

Bei Antikörpern gegen Gerinnungsfaktor VIII wird dieses Behandlungsverfahren als Alternative zu der Therapie mit hohen Dosen von Faktor VIII vor operativen Eingriffen oder zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen angesehen werden (58).

Bei Rhesusinkompatibilität sind die vorliegenden Ergebnisse nicht überzeugend, so daß z.Z. keine Indikationsstellung möglich ist (58).

Bei zahlreichen Hauterkrankungen wurde bereits die PS erprobt. Positive, dokumentierte Ergebnisse sind bei Pemphigus vulgaris erreicht worden. Die Erfahrungen mit anderen Hauterkrankungen sind noch zu spärlich, so daß eine Stellungnahme z.Z. nicht möglich ist (58).

Kasuistische Berichte weisen auf eine positive Wirkung der PS bei der Crohn'schen Erkrankung (59), bei Leptospirosis (1o) und bei der Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterolämie (135).

Noch im experimentellen Stadium befinden sich die Proben, den Verlauf von metastasierenden Malignomen mit der Plasmapherese günstig zu beeinflussen (Übersicht bei Beyer 19).

In allen oben genannten Erkrankungen soll die Plasmaseparation aufgrund der geringfügigen Erfahrungen in das gesamt Therapiekonzept einbezogen und nicht als primäre Behandlungsmaßnahme verstanden werden.

IV Komplikationen

Zahlreiche Komplikationen der Plasmaseparationsbehand-behandlung werden in der Literatur genannt (Tab. 14). Sie treten jedoch relativ selten auf. Vor allem die schweren Komplikationen werden nur vereinzelt beobachtet (Tab. 15).

Tabelle 14

Mögliche Komplikationen der PS-Behandlung

1. Gefäßzugangsprobleme	Venenperforation Pneumothorax Venenthrombose Septikämie
2. Nebenwirkungen unter der PS-Behandlung	Allergische Reaktionen (Urtikaria, Juckreiz, Fieber Schüttelfrost) Anaphylaktischer Schock Abdominelle Beschwerden Blutungen Blutdruckabfall Bradykardia, Herzrhythmusstörungen Hypokalzämie (bei Citratverwendung) Lungenödem Exitus (Lungenödem, Herzstillstand
3. Nebenwirkungen nach der PS-Behandlung	Infektionen Hepatitis Thrombose Lungenembolie

Tabelle 15

Häufigkeit der Komplikationen bei der Plasmaseparation

Komplikationen (%)	Aufeuvre* n=3431 (7)	Borberg* n=205 (21)	Fabre* n=616 (150)	Samtleben n=120 (114)	Sprenger n=300 (128)	Sutton n=887 (132)	Tindall n=130 (137)
allergische Reaktion	5,3		12	3,3	0,7		1,5
Hypokalzämie	6,0	1,5	9	5			
Hypotension	6,0	1,5	0,5	4,2	2	6,5	8,5
Schüttelfrost, Fieber	5,3	9,8	0,7			3,2	
Herzrhytnmusstörungen						2,6	
extrakorp. Gerinnung			1		1,5		
Anaphylaxis	0,03	0,5					
Lungenödem	0,3		0,2				
Exitus	0,07						

*Zentrifugen

1. Komplikationen und Nebenwirkungen - eigene Erfahrungen

Bei 7 von den 19o durchgeführten Plasmaseparationen mußte der Austausch wegen Komplikationen vorzeitig abgebrochen werden. Die Ursache lag einmal beim akuten Pneumothorax (Venenzugang bei dem Patienten am Fuß) und einmal bei Herzrhythmusstörungen (VES, Salven, Blutdruckanstieg auf 24o/14o), fünfmal bei einer massiven Hämolyse.

Bei 7 Separationen konnte der angestrebte Filtrtionsfluß nicht erreicht werden. Einmal wegen erhöhter Koagulabilität und sechsmal wegen Venenkollaps (unzureichendem Angebot). Einmal kam es zur Venenperforation und einmal zu einer lokalen Venenthrombose.

Zwölfmal kam es während der Austauschbehandlung zu allergischen Reaktionen mit Temperaturanstieg, Schüttlfrost, Urtikarie und Juckreiz.

In 11 Fällen haben wir eine ausgeprägte Kreislaufhypotonie beobachtet, die jedoch schnell beherrscht nicht zum Abbruch der Separation geführt hat.

Bei drei Patienten mußte die Behandlung wegen einer Sepsis beendet werden.

Acht von den 32 bei uns behandelten Patienten sind gestorben. Bei 7 Patienten stand die Todesursache im Zusammenhang mit der Plasmaseparation behandelten Grunderkrankung. Diese Fälle sind in der Tabelle 16 dargestellt.

Tab. 16 . Todesfälle.

Patient	Diagnose	Zahl der PS	Tage nach der letzten Behandlung	Todesursache klinisch	Obduktion
HG, 51J.	Va. GPS	3	4	Herz-Kreislauf Versag.	nein
PH, 25J.	GPS	5	1	Herz-Kreislauf Versag.	Bronchopn. Pyocyaneus
HF, 47J.	Wegener	5	2	Herzrhythmusstör. Fokale Krampfanfälle	nein
MH, 55J.	GBS	5	2	Herzstillstd bei Landry - Paralyse	nein
WD, 56J.	GBS	3	28	Aspirationspneumonie	nein
MG, 80J.	MG	3	6	Akuter Atem-Herz-Stillstd	Lungenembolie
GR, 19J.	Hg-Intox	1	15	resp. Insuff.	Bestätigung der klin. Diagnose

Die von uns beobachteten Nebenwirkungen und Kompikationen der Plasmaseparationsbehandlung werden in den Tab. 17 und 18 zusammengestellt.

Tabelle 17

Komplikationen, die während 19o Plasmaseparationen beobachtet wurden

Komplikationen	absolut	%
Gefäßzugangprobleme Nicht ausreichender Blutfluß	7	3,7
Gerinnungsneigung	2	1,o
Venenperforation	1	o,5
Venenthrombose	1	o,5
Kompl.während der PS		
Allerg.Reaktion	12	6,3
Blutdruckabfall	11	5,8
Hämolyse	5	2,6
Herzrhythmusstörungen	1	o,5
Pneumothorax	1	o,5
Kompl. nach der PS		
Sepsis	3	1,6
Exitus	1 (7)	o,5 (3,7)

Ein Vergleich der häufigsten Komplikationen und Nebenwirkungen mit den Literaturangaben gibt Tab. 19 an.

Tabelle 19

Ein Vergleich der häufigsten Komplikationen und Nebenwirkungen im eigenen Krankengut mit den Literaturangaben

Autor	Anzahl der Behandlungen (n)	Allerg.Reaktion mit Schüttelfrost,Fieber, Urtikaria %	Blutdruckabfall %	Herzrhythmusstörungen %	Hypokalzemie %
Aufeuvre*(7)	3431	5,3	-	-	-
Borberg*(21)	205	9,8	1,5	-	1,5
Fabre*(150)	616	12,7	0,5	-	9
Samtleben(114)	120	8,3	4,2	-	5
Sprenger (128)	300	0,7	2	-	-
Sutton (132)	887	3,2	6,5	2,6	-
Tindall(137)	130	1,5	8,5	-	-
Eigene	190	6,3	5,8	0,5	0

*Zentrifugen

Tab. 18 . Komplikationen, die während 190 Plasmaseparationen beobachtet wurden, bezogen auf Patienten und Diagnose.

Diagnose	Patient	Zahl der PS	Gefäß Probl.				Komplikationen während PS					danach	
			Nicht ausreichender Blutfluß	Gerinnungsneigung	Venenperforation	Venenthrombose	Allerg.Reaktion	Blutdruckabfall	Hämolyse	Herzrhythmusstörungen	Pneumothorax	Sepsis	Exitus letalis
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Idiopath. RPGN	BB 41J.	14					1						
	GM 20J.	10						1					
	MK 55J.	7	1		1		2					1	
	VE 39J.	8											
	SP 67J.	6										1	
	SH 23J.	15											
GPS	PH 25J.	3						1					(+)
	HG 51J.	3											(+)
Wegener Granulom.	HF 47J.	7									1		(+)
	ZJ 50J.	12		1			1						
SHS	CA 21J.	6											
MG	SL 70J.	3											
	WR 56J.	3	1						1				
	PR 19J.	2											
	VF 66J.	1											
	HG 80J.	3				1				1			+
	SF 67J.	4					2						

Tab. 18. Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MG	WA 14J.	2						1					
	SK 38J.	8					1		1				
	ZN 15J.	18						2					
GBS	FK 45J.	3					1	1				1	
	HH 53J.	5	1					3					(+)
	WD 56J.	3						1					(+)
	BM 19J.	11					2						
	SJ 17J.	11					2						
Dysprot.	ML 39J.	6	3	1					2				
TTP	DP 28J.	10											
Thyreotox Krise	EC 46J.	1											
	PG 66J.	1											
Hyperviskositäts-Syndrom	RH 58J.	2						1					
Intoxikationen	GR 19J.	1											(+)
	RD 37J.	1	1						1				

2. Diskussion

Die Plasmaseparation ist, wie alle anderen Therapieverfahren, mit Nebenwirkungen belastet, so daß vor ihrem Einsatz die mögliche Gefährdung des Patientein in die Überlegung der Therapie mieinbezogen werden muß.

Der Vergleich mit den Literaturangaben ist nicht maßgebend. Unverträglichkeitsreaktionen werden manchmal als nicht zu vermeidende Nebenwirkungen angesehen und nicht publiziert. Oft werden prophylaktisch während der Behandlung Steroide gegeben. Ferner ist es anzunehmen, daß die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen und Komplikationen von der Qualität der Überwachung und von der unterschiedlichen Erfahrung des Personals abhängig ist.

Nebenwirkungen, die wir im Zusammenahng mit dem Gefäßzugang beobachtet haben (z.B. Venenthrombose, Venenperforation) sind selten und für die PS nicht spezifisch (129,132).

Während der Plasmapherese kam es rel. häufig zum leichten Blutdruckabfall (5,8%), manchmal mit Bradykardie und leichten gastrointestinalen Beschwerden. Die vaso-vagale, histaminähnliche Reaktion läßt sich leicht durch Gabe von Atropin, Antihistaminika und Volumen aufheben.

Bei 6,3% der Patienten haben wir leichte allergische Reaktionen mit Schüttelfrost, Temperaturanstieg und Urtikaria beobachtet. Die stehen vor allem mit der Gabe von Frischplasma und Albuminkonzentraten im Zusammenhang. Es besteht auch die Möglichkeit, daß es während der Filtration, durch Kontakt mit Fremdmaterialien zu einer Aktivierung von immunologischen Reaktionen im Plasma kommen kann (111). Diese allergischen Reaktionen lassen sich mit Antihistaminika und Steroiden beseitigen. Bei keinem von unseren 32 Patienten ist es zum anaphylaktischen Schock gekommen.

Die bei 5 Behandlungen beobachtete schwere Hämolyse konnte in zwei Fällen durch eine Paraproteinämie und einmal durch Toxinwirkung erklärt werden. Zweimal war die Ursache unklar.

Bei dem Patienten mit Herzrhythmusstörungen haben wir keine Elektrolyten-Verschiebungen im Serum beobahtet (132).

Einmal aufgetretene Spontanpneumothorax wurde nicht durch eine Venenkathetr-Fehlanlage verursacht. Der Patient hatte einen gut funktionierenden Zugang am Fuß.

Trotz Immunoglobulinentzug und Immunsuppression haben wir nur dreimal eine Sepsis beobachtet (1,6%). Die Blutkulturen waren in allen Fällen Staphylokokkus aureus-positiv.

Nach den uns zur Verfügung stehenden Angaben können die in der Tabelle 16 dargestelltn Todesfälle bis auf einen Fall nicht als unmittlbare Folge der PS-Behandlung angesehen werden.

In einem Fall (HG, 8o J.) 6 Tage nach der letzten Plasmaseparation kam es zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz. Der Patient verstarb im akuten Atem- und Herzstillstand. Eine eingeleitete Reanimation war erfolglos. Die Obduktion ergab als Todesursache eine akute Lungenembolie, wahrscheinlich aus einem Thrombus in der Vena iliaca communis. der möglicherweise trotz Heparininisierung als Folge des für die Plasmaaustausch-Therapie eingebrachten und seit Tagen entfernten Venenzugangs entstand.

Die meist gefürchteten Komplikationen sind Infektionen (Viren, Bakterien, Pilze), zum Teil mit tödlichem Ausgang, vor allem bei Patienten mit immunologischen Erkrankungen, die vielfach plasmasepariert werden müssen und gleichzeitig unter einer medikamentösen Immunsuprression stehen (83,98).

Ein Vergleich der Häufigkeit der Infektionen bei Nierentransplantierten, die neben der immunsuppressiven Basistherapie mit intensiven Plasmaaustausch behandelt wurden, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zu der Gruppe der nur immunsuppressiv behandelten Patienten (132).

V. Die Wirkungsmechanismen

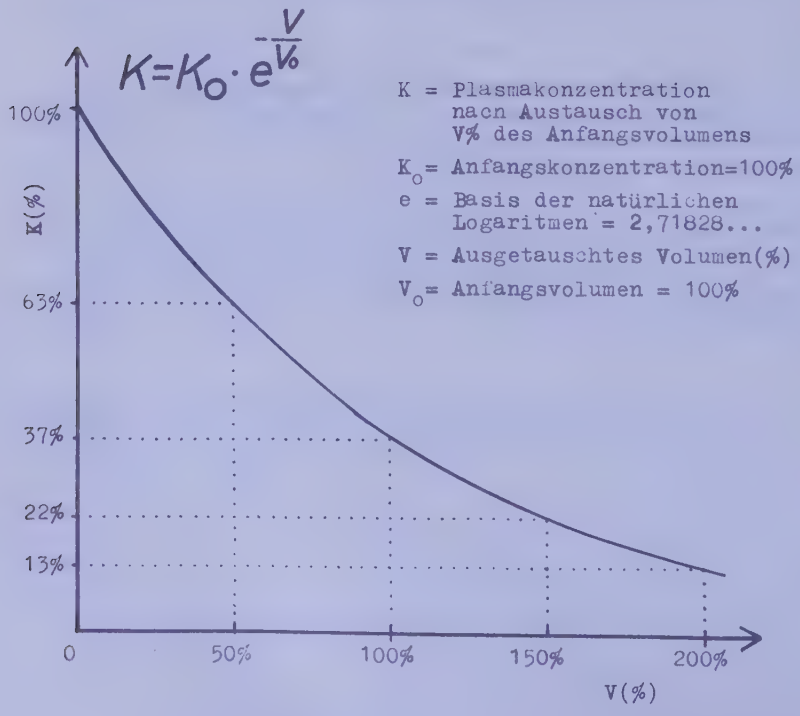
Die therapeutischen Erfolge der Plasmapherese bei den immunologischen Erkrankungen sind unumstritten. Sowohl die kurz- als auch die langfristig Prognose ist verbessert worden. Die kurative Wirkung der Behandlung ist jedoch noch nicht ausreichend klar.

Mit der Plasmaseparation werden die pathogenen Parameter (Ak, Ik, Mediatoren, Gifte, usw.) sehr schnell entzogen, jedoch nicht ganz entfernt. Es kommt lediglich wegen des laufend zurückgegebenen Substituts, zu einer Verdünnung der Plasmabestandteile.

Unter der Voraussetzung eines Einkompartementsystems, d.h. während der Plasmaseparation erfolgt keine wesentliche Synthese oder Abbau der zu eliminierenden Substanz und sie selbst befindet sich nur im intravasalen Raum, unterliegt die Konzentration der Plasmabestandteile folgender Beziehung: (Abb. 9)

Abbildung 9

Reduzierung der Plasmabestandteile in Abhängigkeit vom ausgetauschten Plasmavolumen



Wie aus der graphischen Darstellung der Funktion zu ersehen ist, bedeutet ein Plasmaaustausch von 1oo% des Plasmaausgangsvolumens einen Entzug von nur ca. 63% des vor der Behandlung zurkulierenden Plasmas. Handelt es sich um eine Auto-Ak-Erkrankung, entspricht es der Erneidrigung des Auto-Ak-Titers um eine bis zwei Verdünnungsstufen, wobei der Rückfluß zuvor extravaskulärer Plasmaproteine (z.B. 6o% des Gesamt-IgG-Pools) noch nicht einmal berücksichtigt wäre (111). Die Abb. 1o läßt tatsächlich gemessene Werte der IgG bei einer Serie von Plasmaaustauschen erkennen.

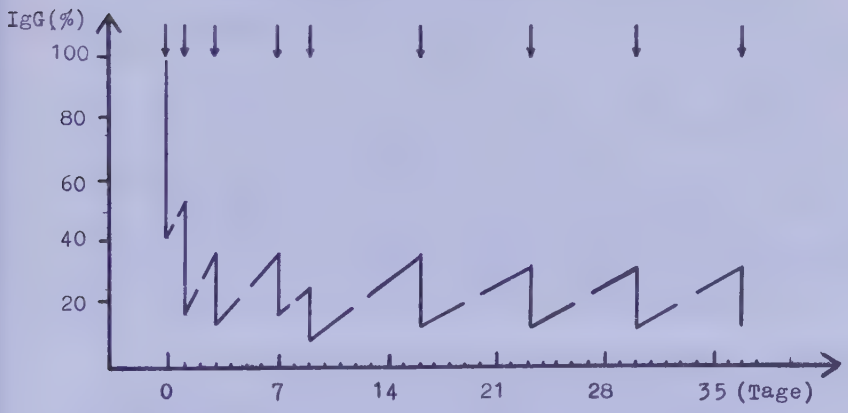


Abbildung 10 . IgG-Serum-Spiegel bei einer Serie von Plasmaaustauschen. Obere Punkte der Kurve: IgG-Spiegel jeweils vor, untere Punkte jeweils unmittelbar nach der Plasmapherese. Medikation 2mg/kg/die Azathioprin, 15mg/die Decortilen. Bei täglichen Austaus hen können die IgG-Werte unter 10% fallen(aus Rother 111).

In der Polemik über die kurzfristigen Wirkungsmechanismen bei den Autoimmun-Erkrankungen hat man den Begriff des "limitierenden Faktors" eingeführt. Er besagt, daß die Reaktivität des autoimmunologischen Systems (Ag-Ak-C) nur insoweit gegeben ist, als der geringste vorhandene Faktor dies zuläßt. Mit anderen Worten, auch bei noch hohen Konzentrationen von Auto-Ak kann die schädigende Reaktion nicht zustande kommen, da eine bis unter die Schwelle pathogener Wirksamkeit vorgenommene Verdünnung des ohnehin schon teilverbrauchten z.B. Komplement-Systems dies nicht zuläßt (111). Besondes die Komplementkomponenten, die im Serum in niedrigeren Konzentrationen vorhanden sind,

können hier eine blockierende Rolle spielen. Es ist durchaus denkbar, daß auch andere noch unbekannte Faktoren bestehen, die durch die Verdünnung mit Plasmaseparation unter die Schwelle ihrer Wirksamkeit geraten.

Die Langzeitwirkung der Plasmapherese bei den Autoimmunologischen Erkrankungen läßt sich nur in den wenigen Krankheitsgruppen beobachten, bei denen es auch spontan zum Sistieren der Auto-Ak-Produktion kommen kann. Als Beispiel wird Goodpasture-Syndrom und zum Teil auch andere rapid-progressive Auto-Immun-Nephritis angegeben (111). Die Rolle der Plasmapherese bedeutet hier die Überbrückung der kritischen Zeit der Autoaggression. Bei den übrigen Autoimmunerkrankungen persistiert die Auto-Ak-Produktion trotz Plasmapherese weiter. Als typisches Beispiel wird hier Myasthenia gravis angegeben (111). Auch sehr lange PS-Behandlung bringt nicht das erwünschte Sistieren der Autominnunisation (95). Daraus ergeben sich Konsequenzen für die Praxis: Gute und wiederholbare Sofort-Wirkung steht im Vordergrund und stellt die Indikation für die PS-Behandlung bei akuten myasthenischen Krisen dar. In der Gruppe der Auto-Ak-Krankheiten ist die immunsuppressive Therapie in der Regel unerläßlich.

Unsichere Nachweismethoden und nicht eindeutige Aussagekraft über die Pathogenität machen die Beurteilung der Wirkungsmechanismen der Plasmaseparation bei den Ik-Erkrankungen noch schwerer. Wie man heute annimmt, können die Ik auch erst in situ, d.h. in betroffenen Organen aus dort haftendem Ag und hinzukommenden Ak. entstehen. Das bedeuet, daß die geweblichen Schädigungsprozesse nicht durch Serum-Ik-Bestimmungen erfaßbar oder kontrollierbar seien (22,111). Es ist durchaus möglich, daß das Konzept des "limitierenden Faktors" auch hier gelten kann. Viele Ik-Erkrankungen verlaufen ohnehin mit niedrigeren Komplement-Titern und weitere Verdünnung dürfte eine Blockade der geweblichen Schädigung bewirken.

Eine weitere Bedeutung bei der Therapie der Ik-Erkrankungen, vor allem in der Langzeitwirkung, wird dem RE-System zugeschrieben. Man hat beobachtet (122), daß bei manchen Patienten Abfall der Ik unter dem Plasmaaustausch wesentlich stärker ausgeprägt ist, als z.B. der Immunglobuline. Das Phänomen könnte zum Teil von unterschiedlich großen Verteilungsräumen abhängig sein, wurde jedoch anders erklärt.

Loockwood und Mitarbeiter (83) haben beobachtet, daß es unter PS-Behandlung zu einer Aktivierung bzw. Deblickierung des RE-Systems kommt. Die zuerst verzögerte Eliminierung ^{51}Cr-markierter Erythrozyten, die durch Bindung mit IgG oder durch Erhitzung geschädigt sind, hat sich bei den Patienten mit Ik-Nephritis unter PS und Immunsuppression rasch verbessert.

Die gleichen Ergebnisse erzielte diese Arbeitsgruppe bei IK-Vakulitis-Patienten, die allein mit Plasmaseparation behandelt worden waren. Der Effekt hielt ca 5 bis 8 Wochen und läßt sich wiederholen.

Abgesehen davon ob eine pirmäre Störung des RE-Systems vorliegt oder eine sekundäre Schädigung besteht, z.B. durch die exzessive IK-Anschwemmung (Funktionserschöpfung), bzw. unzureichender Opsonisierung der IK, kann man von einer relativen oder absoluten Phagozyten-Blockade sprechen die durch die Plasmapherese wieder beseitigt wird. Es erklärt auch, warum man eine anhaltende Verbesserung der Organfunktion beobachtet hat, und zwar auch dann, wenn die Konzentration von zirkulierenden IK erneut angestiegen war (122).

Bezüglich der kurativen Wirkung des Plasmaaustausches muß auch die Rolle des Substitutes erwähnt werden. In der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura hat man eindeutig bessere Ergebnisse unter Substitution mit frischem Plasma (FFP = frisch gefrorenes Plasma) erzielt (1o7). Man vermutet, daß der Pathogenese der Erkrankung das Fehlen von noch unbekannten Serumfaktoren zugrunde liegt, die mit FFP zugeführt werden. Es deckt sich auch mit der Mitteilung über erfolgreiche Behandlungen dieser Erkrankung mittels Austausch-Transfusion mit frischem Blut (29).

Die Zufuhr von freier Bindungskapazität für die Schilddrüsenhormone im Sinne des Thyroxin-bindenden-Globulin im FFP, die nach Absättigung mit Schilddrüsenhormonen eliminiert wird, scheint für die rasche Reduzierung des extrathyreoidalen Schilddrüsenhormonenpools in der myasthenischen Krise verantwortlich zu sein (64).

Auch bei Patienten mit LE war der Erfolg besser und hielt länger an, wenn man statt PPF (pasteurisierte Plasmafraktion) FFP benutzt hat (93). Hier ist die Erklärung jedoch noch schwieriger.

IV Derzeitige Indikationen zur Plasmaseparation

Als sichere Indikationen gelten immunologische Erkrankungen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, wie die mysthenische Krise, das Goodpasture-Syndrom, andere rapid-progressive Glomerulonephritiden chronisches Guillain-Barre-Syndrom und lebensbedrohliche Verläufe des Lupus Erythematodes. Hier muß eine Kombination mit immunsuppresiver Therapie erfolgen.

Eine weitere Indikation stellen Paraproteinämien dar, mit bedrohlichen Hyperviskositätssyndromen und thrombotisch-thrombocytopenischen Purpura.

Bei den endogenen /z.B. thyreotoxische Krise) und egzogenen Intoxikationen muß die Plasmaseparation wegen der Möglichkeit eiweißgebundene Substanzen zu entfernen, gegenüber dem Einsatz von herkömmlichen Eliminationsverfahren (Hämodialyse, Hämofiltration, Hämoperfusion) abgewogen werden.

Weiterhin als relative Indikation wird der Einsatz der PS bei dem Hämolytisch-urämischen Syndrom, akuter Transplantat-Abstoßung, und Pemphigus vulgaris gesehen. Weitere Erfahrungen werden gebraucht, um die Indikationsstellung bei der chronischen Arthritis und idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (Tab. 2o) zu stärken.

Bei der Mehrzahl der Erkrankungen soll die Plasmapherese aufgrund der noch nicht ausreichenden Erfahrungen in das gesamte Therapiekonzept einbezogen und nicht als primäre Behandlungsmaßnahme verstanden werden.

Tabelle 2o

Derzeitige Indikationen zum Einsatz der Plasmapherese-Behandlung

Absolute Indikationen:

1. Idiopathische RPGN
2. Goodpasture-Syndrom
3. Wegenersche Granulomatose
4. Schönlein-Henoch-Syndrom
5. Lupus Erythematodes - lebensbedrohliche Verläufe
6. Myasthenische Krise
7. Chronisches Gullain-Barré-Syndrom
8. Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura
9. Paraproteinämie mit Hyperviskositäts-Syndrom

Relative Indikationen:

1. Hämolytisch-Urämisches-Syndrom
2. Akute Transplantat-Abstoßung
3. Periarteritis nodosa
4. Thyreotoxische Krise und anderen endogene Intox.
5. Exogene Intoxikationen
6. Pemphigus vulgaris
7. Heredoapathia atactica polyneuritiformis
8. Primär chronische Polyarthritis
9. Idiopathische Thrombozytopenische Purpura

VII Ausblick

Plasmaseparation bedeutet Entzug von zahlreichen Substanzen, von denen nur ein kleiner Bruchteil für die gegebene Erkrankung verantwortlich ist. Die Fortentwicklung des Heilverfahrens setzt eine selektive Entfernung der pathogenen Proteine voraus, während alle übrigen Plasmabestandteile dem Patienten zurückgegeben werden können.

Der Effekt läßt z.B. durch Kaskadenfiltration mit Verwendung von Plasmafiltern unterschiedlicher Porengröße erzielen (121). Die Differential-Filtration hat sich jedoch wegen technischer Probleme nicht durchsetzen können (111).

Die Präzipitation von kältelabiler Proteine nach Abkühlung des separierten Plasmas (Kryogelatation) erlaubt die selektive Entfernung der Kryoglobulinen und einen Teil der zirkulierenden Immunkomplexen (85).

Eine selektive Entfernung der IgG-Globuline ist möglich durch Bindung mit Protein-A aus Staphylococcus aureeus (111). Eine weitere Methode stellt die Immun-Absorption dar. Hier, durch eine Ag-Ak-Reaktion, wird ganz selektiv die pathogene Substanz entfernt. Einer breiteren klinischen Anwendung stehen noch die zeit- und kostenaufwendige Herstellung von Filtrationssäulen, in die auf einem Träger (Sepharose, Glaskugelchen) gezielt erzeugte Ak gebunden sind, sowie die Aktivierung des mit dem Blut vorbeifließenden C-Systems im Wege (1o2,1o3). Man hofft jedoch, daß in der Zukunft die selektive Plasmaseparation bei allen Erkrankungen in denen die zu entfernende Substanz bekannt ist, eine breite Anwendung findet.

VIII Zusammenfassung

Die therapeutische Mambran-Plasmaseparation hat in den letzten 5 Jahren eine breite klinische Anwendung bei vielen immunologischen und nichtimmunologischen Erkrankungen gefunden, bei denen humorale Faktoren eine entscheidende pathogenetische Rolle spielen. Zahlreiche positive, zum großen Teil kasuistische Berichte, häufig nicht ausreichend wissenschaftlich gesichert, gaben Anlaß die Indikationsstellung zu diesem Therapieverfahren kritisch zu überprüfen.

Die vorliegende Studie zeigt eigene Erfahrungen mit 19o Plasmaseparationen, die von Dezember 1979 bis Mai 1983 in der Medizinischen Klinik A bei 32 Patienten durchgeführt worden sind (Tab. 4), und gibt eine Übersicht über den derzeitigen Wissensstand.

Tabelle 4

19o Plasmaseparationen bei 32 Patienten.
Eigene Erfahrungen von Dezember 1979 bis Mai 1983

Diagnose	Anzahl der Patienten	Anzahl der PS	Deutliche Besserung
Idiopathische RPGN	6	6o	4
Goodpasture-Syndr.	2	6	o
Wegner'sche Granul.	2	19	1
Schönlein-Henoch-S.	1	6	o
Nyasthenia gravis	9	44	9
Akutes Guillain-Barre	3	11	o
Chron.Guillain-Barre	2	22	2
Dysprot.Neuropathie	1	6	o
TTP	1	1o	1
Thyreotox.Krise	2	2	2
Intoxikationen	2	2	o
Hyperviskositäts-S.	1	2	1

Eine absolute Indikation zur Plasmaseparation darf nur dann gestellt werden, wenn die eindeutige Wirksamkeit dieser Behandlungsmehtode bei einer kontrollierten Studie bewiesen ist oder gut dokumentierte Behandlungsergebnisse bei ausreichender Patientenzahl vorliegen, und zwar bei solchen Erkrankungen, die mit äußerst schlechter Prognose und Fehlen einer spezifischen Therapie belastet sind. Zu solchen, sicheren Indikationen zählen immunologische Erkrankungen mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie die myastenische Krise, das Goodpasture-Syndrom, andere rapid progressive Glomerulonephritiden, chronishes Guillain-Barre-Syndrom und lebensbedrohliche Verläufe des Lupus Erythematodes. Hier muß eine Kombination der Plasmaseparation mit immunsuppressiver Therapie erfolgen.

Weiterhin stellen Paraproteinämien mit bedrohlichen Hyperviskositätssyndromen und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura eine absolute Indikation dar.

Bei zahlreichen weiteren Erkrankungen (s. Tab. 2o) kann die Plasmaseparation als eine Alternative zu herkömmlichen Therapiemöglichkeiten gesehen werden.

Die Indikation zur Plasmaseparation muß streng gestellt werden, da eine Reihe von Nebenwirkungen, wenn auch selten, auftreten kann. Neben den Kpmplikationen des Gefäßzugangs kann es zu kardiopulmonalen störungen mit Kreislaufinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen kommen. Nicht sehr selten sind allergische Reaktionen, infolge der Substitution mit Humanalbuminlösung und Frischplasma. Blutungen können infolge Elimination von Gerinnungsfaktoren auftreten. Die am meisten gefürchtete Komplikation bei Patienten mit immunologischen Erkrankungen sind Infektionen.

Die Fortentwicklung des Heilverfahrens setzt eine selektive Entfernung der pathogenen Proteine voraus, während alle übrigen Plasmabestandteile dem Patienten zurückgegeben werden können.

IX Literaturverzeichnis

1 Abdou NI, Lisak RP, Zweiman B et al., 1974: The thymus in myasthenia gravis. Evidence for altered cell population. N Engl J Med 291: 1271

2 Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB, 1914: Plasma removal with retur of corpuscles (plasmapheresis) J Pharmacol Exp Ther 5: 621

3 Abramsky O, Aharonow A, Teitelbaum D, Fuchs S, 1975: Myasthenia gravis and acetylcholine receptor: the effect of steroids on the clinical course and on the cellular immune response to acetylcholine receptor. Arch Neurol (Chic) 32: 684

4 Apstein CS, George PK, Ziversmit DB et al., 1974: Cholesterol reduction with intensive plasmapheresis (Abstract). Clin Research 22: 459A

5 Arnason BGW, 1975: Inflamatory polyradiculoneuropathies. in: Peripheral Neuropathy - Dyck PJ,Thomas PK,Lambert EH (ed.) - Saunders-Philadelphia S. 111o

6 Ashakar SS, Katims RB, Smoak CM et al., 197o: Thyroid Strom treatment with blood exchenge and plasmapheresis. J Amer med Assoc 214: 1275

7 Aufeuvre JP, Morin-Hertel F, Cohen-Solal M, et al., 198o: Hazard of Plasma Exchange. in: Plasma Exchange, Sieberth HG (ed), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 149

8 Ballard HS, Eisinger RP, Gallo G, 197o: Renal manifestations of the Henoch-Schoenlein syndrome in adults. Am J Med 49: 328

9 Bambauer R, Cremer W, Jutzler GA, 1983 - Therapie-Konzepte des akuten Nierenversagens unter ätio-pathogenetischen Gesichtspunkten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 12: 31o

1o Bazzat G, Coli U, Landini S, Lucatello S, 198o: Plasma Exchange and Peritoneal Dialysis: Combined Treatment in the managment of severe Leptospirosis. in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 347

11 Beattie TJ, Murphy Av, Willonghby MLN, 1981: Plasmapherese in the haemolytic-uraemic Syndrome in children. Brit Med J 282: 1667

12 Behau PO, Shakir RA, Simpson JA et al., 1979: Plasma-exchange combinet with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. Lancet II: 438

13 Beigel A, Lehmann H, Müller-Hermelink KH, 198o: Die Wegenersche Granulomatose.
Dtsch Ärztebl., 77: 3oo3

14 Benoit FL, Rulon DG, Theil GB et al., 1964: Goodpastures syndrome: a clinicopathological entity.
Am J Med 37: 424

16 Besinger UA, Toyka KV, Fateh-Moghadam A, 198o: Die Bedeutung eines quantitativen klinischen Bewertungssystem für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis: Eine prospektive Studie.
in: Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung - Verh Dtsch Gesel für Neurol -Bd 1 - Mertens HK, Przuntek H (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, S. 568

17 Besinger UA, Toyka KV, Anzil AP, 1981: Myeloma Neuropathy: Passive Transfer from Man to Mouse.
Science 213: 1o27

18 Besinger UA, Kissel H, Toyka KV, 1983: Myeloma Neuropathy: Clinical and Elekctrophysiological Monitoring under Plasma Exchange Therapy.
Electroenceph Clin Neurophisiol 117: S 47

19 Beyer JH, Krieger G, Schuff-Werner P et al., 1983: Möglichkeiten der Plasmapherese-Behandlung bei metastasierenden Malignomen.
Internist 24:34

2o Blumenstein M, Samtleben W, Habersetzer R, Gurland HJ, 1982: Plasma-Austausch bei Nierenerkrankungen.
Dtsch Med Wschr 1o7: 1854

21 Borberg H, 1981: Problems of Plasma Exchange Therapy.
in: Therapeutic Plasma Exchange -Gurland HJ, Heine V, Lee HA (ed.) - Springer Verlag, Berlin
S. 191

22 Border WA, Ward HJ, Kamil ES, Cohen AH, 1982: Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen.
J Clin Invest 69: 451

23 Botella J, Barbolla L, Sanz-Guajardo D et al., 198o: Plasmapheresis Treatment in Diffuse Extracapillary Glomerulonephritis without Immune Complexes or Linear Deposits.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.) - Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 195

24 Brehm G, 1981: Plasmapherese bei thyreotoxischer Krise.
in: Therapeutic Plasma Exchange-Gurland AJ, Heine V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S.99

25 Glassock RJ, Cohen AM, Bennett GM, Martinez-Maldonado M, 1981: Primary Glomerular Diseases.
in: The Kidney - Brenner BM, Rector FC (ed.).
Sounders-Philadelphia (2-nd edition) S. 1351

26 Brettle, RP, Gross M, Legg NJ, et al., 1978: Treatment of acute Polyneuropathy by Plasma Exchange.
Lancet II: 1100

27 Bruns FJ, Fraley, DS, Adler S, Segel DP, 1981: Megadose methylprednisolone versus plasmapheresis in treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN).
Kidney Int 19: 121 (Abstract)

28 Buckingham JM, Howard Jr FM, Bernatz PE, 1976: The volume of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study.
Ann Surg 184: 453

29 Bukowski RM, Hawlett JS, Harris JW et al., 1976: Exchange transfusions in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.
Semin Hematol 13: 219

30 Bukowski RM, King JW, Hawlett JS, 1977: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.
Blood 50: 413

31 Byrnes JJ, 1981: Plasmainfusion in the treatment of TTP.
Semin Thromb Hemostasis 7:9

32 Cardella CJ, Uldall PR, Sutton DMC et al., 1980: Effect and complications of intensive plasma exchange in renal transplant recipients.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 251

33 Castino F, Schencher K, Machelsky PS et al., 1976: Microembolie free brood detoxification utilizing plasma filtration.
Trans Amer Soc Artif Intern Org 22: 637

34 Cook SD, Dawling PC, 1981: The role of antibody and immune complexes in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome.
Ann Neurol 9:70

35 Cordonnier D, Vialtel P, Chenais F, et al., 1980: Plasma Exchange in 3 Cases of Typ II Mixed JgM-IgG Cryoglobulinaemia with severe Membrano-Proliferative Glomerulo-Nephritis.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 213

36 Dalakas MC, Engel WK, 1981: Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: Pathogenesis and treatment.
Ann Neurol 9: 134

37 Dandona P, Nathan AW, Marshall HJ et al., 1980: Plasmapheresis as Treatment for Acute Fulminant Endocrine Exophtalmus (Abstract)
Plasma Exchange-Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 321

38 Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK et al., 1977: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis.
N Engl J Med 297: 1134

39 Davison AM, Mascie-Taylor BM, Robinson A, Barnard DL, 198o: The Use of Plasma Exchange, Transfusion and Haemodialysis in the Managment of Sodium Chlorate Intoxication.
in: Plasma Exchange-Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 373

4o Dearnaley DP, Martin MFR, 1978: Plasmapheresis for paraquat poisoning.
Lancet I: 162

41 Drachman DB, Paterson PY, Berlin BS, Roguska J, 197o: Immunosuppression and the Guillain-Barre-Syndrome.
Arch Neurol 23: 385

42 Drachman DB, 1978: Myasthenia Gravis.
N Engl J Med 298: 136

43 Emeryk B, Strugalska MH, 1976: Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis.
J Neurol 211: 155

44 Fahey JL, Barth WF, Solomon A, 1965: Serum hyperviscosity syndrome.
JAMA 192: 464

45 Fassbinder W, Ernst W, Stutte HJ, et al., 1983 - Reversal of acute vascular rejection by plasma filtration.
Trans Am Soc Artif Intern Organs 29: 334

46 Fateh-Moghadam A, Besinger UA, Toyka KV, Kissel H, 198o: Die Neuropathie bei monoklonalen Gammopathien.
Verh Dtsch Ges Inn Med 86: 1o97

47 Fowler H, Vulpe M, Marks G et al.,1979: Recovery from chronic progressive polyneuropathy after treatment with plasma exchange and cyclophosphamide.
Lancet II: 1193

48 Gaehtgens PAL, 1981: The "Viscosity" of Blood: Its Determinants and Haemodynamic Relevance.
in: Plasma Exchange Therapy-Borberg H, Reuther P (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 65

49 Giangiacomo J, Tsai CC, 1977: Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura.
Am J Dis Child 131: 981

5o Glinoer D, Gaham N, Sand G, et al., 1981 - Exophtalmie maligne traitée par échange plasmatique.
Ann Endocr 42: 545

51 Glöckner WM, Sieberth HG, Schmidt B, 1978: Plasma filtration, a new method of plasma exchange.
Proc Eur Soc Artif Organs 5:214

52 Glöckner WM, 1981: Plasmaaustausch bei Intoxikationen
Arzt und Krankenhaus, 6: 305

53 Glöckner WM, Dienst C, Kindler J, Sieberth HG, 1981:
Plasmaaustausch zur Behandlung der rapid progressiven
Glomerulonephritis.
Dtsch Med Wschr 106: 1616

54 Glöckner WM, Sieberth HG, 1981: Plasmaaustausch bei
Digitalis-Intoxikation.
in: Therapeutic Plasma Exchange-Gurland HJ, Heinze V, Lee HA
(ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 105

55 Glöckner WM, Sieberth HG, 1982: Kombinationstherapie von
Plasmaaustausch un Immunsuppression bei rasch progredienten
Glomerulonephritiden.
Med Welt 33: 887

56 Goodal JAD, Kosmidis JC, Geddes AM, 1974: Effect of
Corticosteroids of Guillain-Barre Syndrome.
Lancet I: 524

57 Groniowski J, 1981: Patomorfologia-PZWL-Warszawa 1981, S.420

58 Gurland HJ, Samtleben W, 1983: Klinische Einsatzmöglichkeiten und
technische Durchführung der Plasmapherese.
Internist 24:14

59 Hamblin T, Holdstock G, Fisher A, Loehry C, 1980: Plasma Exchange
in Crohn's Disease.
Plasma-Exchange-Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart,
S. 309

60 Härmer D, Finn, R, Goldsmith et al., 1971: Plasmapheresis in
fulminant crescentic nephritis (letter).
Lancet I: 679

61 Hein D, Daldrup T, Paßlick J et al., 1981: Möglichkeiten und
Grenzen extrakorporaler Eliminationsverfahren bei schwerster
akuter Quecksilberdampfintoxikation.
Intensivmed 18:177

62 Herrmann J, 1978: Neue Aspekte in der Therapie der
thyreotoxischen Krise.
Dtsch Med Wschr 103: 166

63 Hind CRK, Lockwood CM, Peters DK et al., 1983: Prognosis after
Immunosuppression of Patients with Crescentic Nephritis Reguiring
Dialysis.
Lancet I: 263

64 Horn K, Arenz F, Schramm W et al., 1983: Plasmopherese in der
Therapie der thyreotoxischen Krise und endokrinen Ophtalmopathie.
Internist 24: 43

65 Houwert DA, Hene RJ, Struyvenberg A, Kater L, 198o: Effects of Plasmapherese (PP), Corticosteroids and Cyclophosphamide in Essential Mixed Polyclonal Cryoglobulinemia Associated with Glomerulonephritis.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.) - Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 179

66 Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM, 1978: Controled Trial of Prednisolone in Acute Polyneuropathy.
Lancet II: 75o

67 Jako J, Juhasz J, Schopper J, Viragh S, 1981: About Nephropathies Associated with Monoclonal Gammopathies.
in: Plasma Exchange Therapy- Borberg H, Reuther P (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 81

68 Kamanabroo D, 1983: Plasmapheresetherapie von Hyperviskositäts-Syndromen.
Internist 24: 39

69 Kaufmann RH, Herrmann WA, Meyer, CJLM et al., 198o: Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schoenlein purpura.
Am J Med 69: 859

7o Kaufmann RH, Houwert DA, 1981: Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schoenlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes.
Clin Nephr. 16: 155

71 Kelly JJ, Kyle, RA, Miles JM et al., 1981: The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma.
Neurology 31:24

72 Kilpatrick D, Fleming J, Clyne D et al, 1979: Reduction of blood viscosity following plasma exchange.
Atherosclerosis 32: 3o1

73 Kincaid-Smith P, Apice AJF, 1978: Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis.
Am J Med 65: 564

74 Kulee E, 1981: Artificial Reflux of Thyroid Hormones from Tissue into the Blood Stream Mediated by Hormone-Binding Human Serum Proteins.
in: Plasma Exchange Therapy-Borberg H, Reuther P (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 126

75 Klein PJ, Vierbuchen M, Bulla B et al, 198o: HUS. Histochemischer Nachweis spezieller infektiös-toxischer Nierenveränderungen.
in: Glomerulonephritis - Gessler U, Seybold D (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 96

76 Lennon VA, 1978: The Immunopathology of Myasthenia Gravis.
Hum Pathol 9: 541

77 Levine GD, 1979: Pathology of the thymus in myasthenia gravis.
in: Dau PC (ed.) - Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis-Houghton, Mifflin, Boston, S. 113

78 Locatelli F, Pozzi C, Pedrini L et al., 198o: Plasmapheresis and Methylprednisolone Pulses in the Treatment of Acute Renal Failure in Multiple Myeloma.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 241

79 Lockwood CM, Boulton-Jones J, Lowenthal R et al, 1975: Recovery from Goodpasture Syndrom after Immunsuppressive Treatment and Plasmapheresis.
Brit Med J 2: 252

8o Lockwood CM, Pearson TA, Rees AJ et al., 1976: Immunsuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome.
Lancet I: 711

81 Lockwood CM, Pinching AJ, Sweny, P et al., 1977: Plasma Exchange and Immunosuppression in the Treatment of Fulminating Immune-Complex Crescentic Nephritis.
Lancet I: 63

82 Lockwood CM, 1981: Plasma Exchange in Glomerulonephritis.
in: Plasma Exchange Therapy - Borberg H, Reuther P (ed.), Theime Verlag, Stuttgart, S. 155

83 Lockwood M, Peters DK, 1981: Plasma Exchange in Immune Complex Rapid Progressive GN.
in: Therapeutic Plasma Exchange - Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 165

84 Loesgen H, Schmidt FW, 1983: Plasmaaustauschbehandlung bei hepatobiliaren Erkrankungen.
Internist 24: 47

85 Malchesky PS, Asanuma I, Zawicki M et al., 198o: On-Line Separation of Macromolecules by Membrane Filtration with Cryogelation.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.) Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 133

86 Mann JD, Johns TR, Campa JF, 1976: Long-term adiministration of corticosteroids in myasthenia gravis.
Neurology (Minn) 26: 729

87 McDonald JB, Edward RW, 196o: Wegener's granulomatosis.
J Am Med Ass 173: 12o5

88 Mc Khann GM, 1982: Guillain-Barre Syndrome: Is there a role for plasmapheresis? An update.
Neurology 32: 1282

89 Melnick SC, 1963: Thirty-eight cases of the Guillain-Barre Syndrome: an immunological Study.
Brit Med J 1: 368

9o Mercuriali F, Sirchia G, 1977: Plasma Exchange for Mushroom Poisoning.
Transfusion 17: 644

91 Mertens HG, Hertel C, 1973: Immunodepressive Behandlung der Myasthenie.
Med Welt 24: 955

92 Misiani R, Trevison F, Marchesi D, 198o: Plasmapheresis and Plasmainfusion in the Treatment of Haemolytic-Uraemic Syndrome.
in: Haemostasis, Prostaglandins and Renal Disease-Remuzzi G (ed.), Raven Press-New York, S. 423

93 Morau CJ, Parry HF, Mowbray J et al., 1977: Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus.
Brit Med J 1977: 1573

94 Newsom-Davis J, 1979: Plasma exchange in myasthenia gravis.
Plasma Therapy 1,2: 17

95 Newsom-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD, 1979: Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis.
Lancet I: 464

96 Ota K. Toma H, Takahashi K et al, 198o: Plasma Exchange for Treatment of Renal Allograft Rejection.
in: Plasma Exchange-Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 257

97 Peters U, Risler T, Grabensee B, 198o: Digitoxin Elimination by Plasma Separation.
in: Plasma Exchange-Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 365

98 Peters DK, Lockwood M, 1981: Plasma Exchange in Anti-GBM Disease.
in: Therapeutic Plasma Exchange - Gurland HJ, Heinze V, Lee HA, Springer Verlag, Berlin, S.139

99 Pinching AJ, Peters DK, Newsom-Davis J, 1976: Remision of myasthenia gravis following plasma exchange.
Lancet II: 1373

1oo Pittman CS, 1979: Hormone metabolism.
in: De Groot LJ, Cahill GF (ed.), Endocrinology Vol. 1 - Grune & Stratton - New York, London, S. 365

1o1 Pruzanski W, Watt JG, 1972: Serumviscosity and hyperviscosity syndrome in IgG multiple myeloma.
Ann Int Med 77: 853

1o2 Ray PK, Indiculla A, Rhoads JE et al., 198o: Extracorporeal immunoadsorption using protein A containing staphylococcus aureus column.
in: Plasma Exchange Therapy - Borberg H, Reuther P (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 15o

1o3 Ray PK, Idiculla A, Rhoads JE et al. 198o: Immunoadsorption of IgG molecules from the plasma of multiple myeloma and autoimmune hemolytic anemia patients.
Plasma Therapy 1:11

1o4 Refetoff S, 1979: Thyroid hormone transport.
in: De Groot LJ, Cahill GF (ed.) - Endocrinology Vol. 1, Grune & Stratton, New Yrok, London, S 347

1o5 Reuther P, Fulpins BW, Mertnes HG, Hertel G, 1979: Anti-acetylcholine-receptor antibody under Longterm azathioprine treatment in myasthenia gravis.
in: Dau PC (ed.) - Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis - Houghton, Mifflin-Boston, S. 329

1o6 Reuther P, Wiebecke D, Böske A, Mertens HG, 1981: Die Plasmaaustausch-Behandlung bei Myasthenia Gravis und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen.
in: Therapeutic Plasma Exchange - Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 55

1o7 Ridolfi RL, Bell WR, 1981: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Report of 25 Cases and Rewiew of the Literature.
Medicine 6o: 413

1o8 Rifle G, Chalopin AJ, Zech P et al., 198o: Treatment of idiopatic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges.
Proc Eur Dial Transplant Assoc 18: 493

1o9 Rommes JH, Imhof JW, Kreek P, 198o: Successful Plasma Exchange in Thyreotoxic Crisis.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 361

11o Ross J 1964: Über Autosesibilisierungsvorgänge bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems.
Klin Wschr 42: 514

111 Rother K, Thies K, 1983: Plasmapherese-Therapie Immunopathologische Konzeptionen.
Internist 24:1

112 Russel JA, Toy JL, Powles RL, 1977: Plasma exchange in malignant paraproteinämia.
Exp Hemat 5: Supplement 1o5

113 Samtleben W, Besinger UA, Toyka KV et al., 198o: Plasmaseparation in myasthenia gravis: a new method for rapid plasma exchange.
Klin Wochschr 58: 47

114 Samtleben W, Hillebrand G, Krumme D, Gurland HJ, 198o: Membrane Plasma Separation: Clinical Experience with more than 12o Plasma Exchanges.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 175

115 Samtleben W, Blumenstein M, Habersetzer R, Gurland HJ, 1982: Indicationen zum Eisnatz der Plasmapherese.
Münch med Wschr 124: 641

116 Schindhelm K, Robert CG, Farrell PC, 1981: Mass Transfer Characteristics of Plasma Filtration Membranes.
in: Plasmafiltration - Vlg."Fresenius", Bad Homburg

117 Schreiner GE, Rakowski TA, Argy WP et al., 1973: Natural history of oliguric glomerulonephritis.
in: Kincaid-Smith, Mathew, Becker(ed.) - Glomerulonephritis. Morphology, Natural History and Treatment, J. Wiley & Sons, New York, S. 711

118 Schwab PJ, Fahey JL, 196o: Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis.
N Engl J Med 263: 574

119 Server AC, Lefkowitch J, Braine H, McKhann GM, 1979: Treatment of chronic relapsing inflamatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange.
Ann Neurol 6: 258

12o Shumak KH, Rock GA, 1984: Therapeutic Plasma Exchange.
N Engl J Med 31o: 762

121 Sieberth HG, 198o: The Elimination of Defined Substances from the Blood and from separated Plasma.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 29

122 Sieberth HG, Glöckner WM, Borberg H et al., 1981: Plasmaseparation in der Behandlung von rapid progressiven Glomerulonephritiden.
in: Therapeutic Plasma Exchange - Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 149

123 Sieberth HG, 1982: Plasmaaustauschbehandlung (Plasmapherese) bei immunologischen Erkrankungen.
Med Klin 77: 4o

124 Sieberth HG, Maurin N, 1983: The Therapy of Rapidly Progressive Glomerulonephritis.
Klin Wschr 61: 1oo1

125 Sieberth HG, Glöckner WM, 1983: Plasmapherese bei Nierenerkrankungen.
Internist 24: 27

126 Siegenbeck LM, Kinderen PJ, Vingerhoeds ACM, 198o: Plasmapheresis in L-Thyroxine Intoxication
Plasma Therapy, 1: 33

127 Solomon A, Fahey JL, 1963: Plasmapheresis therapy in Macroglobulinemia.
Ann Intern Med 58: 789

128 Sprenger KBG, 1982: Kontinuierliche Membranplasmaseparation Dreijährige eigene Anwendung.
Aktuelle Nephrologie, 15: 415

129 Stellpflug H, Huth H, Hartenauer U, 1983: Komplikationen durch Venenkatheterfehlanlegen zunehmend häufig.
Klinikarzt 12: 4oo

13o Stühlinger W, 1981: Goodpasture-Syndrom-ähnliche Erkrankungen ohne progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 1o: 21

131 Suchy BR, Nogai K, Schley R et al., 1981: Plasma Exchange in a Case of Wegener's Granulomatosis.
in: Plasma Exchange - Sieberth HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 231

132 Sutton DMC, Cardella DJ, Uldall PR, Deveber GA,1979: Complications of intensive Plasma Exchange.
Plasma Therapy 2:19

133 Swick HM, McQuillen MP, 1976: The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis.
Neurology 26: 2o5

134 Teagne CA, Doak PB, Simpson IJ et al., 1978: Goodpasture's syndrome: Analysis of 29 cases.
Kidney International 13: 492

135 Thompson GR, 1981: Plasma Exchange in hyperlipdiemia.
in: Therapeutic Plasma Exchange - Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 89

136 Thysell H, Bygren P, Bengtsson U et al., 1982: Immunosuppression and the additive effect of plasma exchange in treatment of rapidly progressive glomerulonephritis.
Acta Med Scand 212: 1o7

137 Tindall RSA, Walker JE, Ehle AL. et al., 1982: Plasmapheresis in multiple sclerosis: Prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone.
Neurology 32: 739

138 Toyka KV, Augspach R, Paulus W et al., 198o: Plasma Exchange in Polyradiculoneuropathy.
Ann Neurol 8: 2o5

139 Toyka KV, Besinger UA, Fateh-Moghadam A, 1981: Myasthenia gravis: current state of knowledge.
in: Therapeutic Plasma Exchange-Gurland HJ, Heinze V, Lee HA (ed.), Springer Verlag, Berlin, S. 31

14o Toyka KV, Besinger UA, Heininger K, et al., 1981: Myasthenia gravis:The pathogenic role of antibodies to acetylcholine receptor and the effect of antibody depletion.
in: Plasma Exchange Therapy- Borberg H, Reuther P (ed.), Thieme Verlag, Stuttgart, S. 172

141 Toyka KV, Augspach R, Wietholter H et al., 1982: Plasma Exchange in Chronic Inflamatory Polyneuropathy: Evidence suggestive of a Pathogenic Humoral Factor.
Muscle & Nerve 5: 479

142 Toyka KV, Besinger UA, 1984: Immunologische Aspekte bei entzündlichen Neuropathien.
in: Metabolische und entzündliche Polyneuropathien - Gerstenbrand F, Mamoli B (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, S. 128

143 Vialtel P, Chenois F, Dechelette et al., 198o: Adult HUS treated with plasma exchange.
Pl Ther 1: 51

144 Wai N, Huston DP, Lawley TJ et al., 1983: Randomised Trial of Plasma Exchange in Mild Systemic Lupus Erythematosus.
Lancet I: 17

145 Walsh JC, 1971: The neuropathy of multiple myeloma: An electrophysiological and histological study.
Arch Neurol 25: 4o4

146 Wayne A, Border MD; Richard W et al., 1979: IgA Antibasement Membrane Nephritis with Pulmonary Hemorrhage.
Ann of Int Med 91:21

147 Wegener F, 1967: Die pneumogene allgemeine Granulomatose.
in: Kaufmann E, Staemmler M (Hrsg.), Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1969, Ergänzungsband I, 1. Lieferung 1, S. 225

148 Wells R, 197o: Syndromes of hyperviscosity.
N Engl. J Med 283: 183

149 Wohl R, Bohner J, Kallee E, 198o: Experimentelle Untersuchung zur Therapie von Thyreotoxikosen mit schilddrüsenhormonbindenden Protein.
Verh Ges Inn Med 86: 14o6

15o Fabre M, Andreu G, Mannoni P, 198o: Some Biological Modifications and Clinical Hazards Observed during Plasma Exchange.
in: Plasma Exchange - Siebert HG (ed.), Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 143

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr.B.Grabensee danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof.Dr.K.V.Toyka für die wissenschaftliche Anleitung in den Neurologischen Teil dieser Arbeit.

Hilden, den 2.5.1984

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Waldemar Michael Tyka
Adresse:	Herderstr. 87a, 4o1o Hilden
Geburtsdatum:	29.o5.1957
Geburtsort:	Breslau (Wroclaw/Polen)
Kofession:	katholisch
Familienstand:	verheiratet, ein Kind
Staatsangehörigkeit:	deutsch

1964	- Einschulung in die Grundschule in Breslau
1972	- Wechsel in das Allgeminbildende Lyzeum in Breslau
1976	- Reifeprüfung
1976	- Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Akademie in Breslau
1981	- Umzug in die Bundesrepublik Deutschland
1981	- Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
1983	- Ablegen der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606